Synthese neuer antimalariaaktiver Verbindungen: Bicyclische Perorthoester mit 1,2,4-Trioxanstruktur und Addukte aus natürlichem Artemisinin mit Peroxidverbindungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Angela Elisabeth Raabe

aus Starnberg

Köln

2008

Berichterstatter: Prof. Dr. A. G. Griesbeck

Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Prof. Dr. T. Bach

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2008

meinen Eltern gewidmet

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Axel G. Griesbeck für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das interessante Thema und seine stete Unterstützung bedanken. Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz und Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach danke ich für die freundliche Übernahme des Zweit- und Drittgutachtens dieser Arbeit.

Mein Dank gilt allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe: Miyeon Cho, Yrene Diaz, Marco Franke, Olga Hinze, Lars-Oliver Höinck, Raul Perez Ruiz, Alberto Soldevilla und Elmar Zimmermann für die freundliche Aufnahme, die angenehme Arbeitsatmosphäre und gute Zusammenarbeit. Ich werde mit Freude an die Zeit in der roten Etage zurückdenken. Insbesondere möchte ich mich bei meinen beiden Laborkollegen Herrn Dr. Claus Miara und Herrn Johannes Uhlig für die schöne und lustige Zeit im Labor 206 bedanken.

Frau Kathrin König und Herrn Gunter Arnold-Hässlich danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, Herrn Dr. Nils Schlörer für seine fachkundige Hilfe bei allen NMR-Problemen. Herrn Dr. Matthias Schäfer und Herrn Michael Neihs danke ich für die Aufnahme der Massen-Spektren, Herrn Christoph Schmitz für die Elementaranalysen. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Jörg Neudörfl für die Anfertigung röntgenkristallographischer Messungen und bei Herrn Dr. Dirk Blunk für die computergestützten Rechnungen.

Besonderer Dank gilt meinem Mann Roland, der mich während der Promotion stets unterstützt und motiviert hat.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Herrn Dr. Hermann Brodwolf und Frau Marie-Luise Brodwolf, die mir durch vielseitige Unterstützung die Möglichkeit zum Chemie-Studium und zur Promotion gegeben haben.

Erläuterungen

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom Oktober 2005 bis August 2008 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter der Anleitung von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck angefertigt. Die im experimentellen Teil angegebenen Kürzel (aeb-Nummer) geben Hinweis auf den Eintrag im Laborjournal. Am Ende der Arbeit befindet sich eine Übersicht aller in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen.

Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ada	Adamantyl
Ar	Aryl
ber.	berechnet
br	breit
Bu	Butyl
δ	chemische Verschiebung [ppm]
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-1-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHA	Dihydroartemisinin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	*N,N*-Dimethylaminopyridin
d.r.	Diastereoisomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigester (Ethylacetat)
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
gef.	gefunden
h	Stunde
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
ISC	Intersystem Crossing
J	Kopplungskonstante

LDA	Lithiumdiisopropylamin
Me	Methyl
PE	Petrolether
PDT	Photodynamische Therapie
Ph	Phenyl
PPTS	Pyrdinium-*p*-Toluolsulfonsäure
PS	Polystryrol
Q	Quencher
RT	Raumtemperatur
Sens.	Sensibilisator
SERCA	Sarcoendoplasmatische Reticulum Ca^{+}-ATPase
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TPP	Tetraphenylporphyrin
τ	Lebensdauer
Φ	Quantenausbeute
*	angeregeter Zustand

Kurzzusammenfassung

Eine Syntheseroute zu bicyclischen Perorthoestern mit 1,2,4-Trioxanstruktur, die im Grundgerüst des Antimalariawirkstoffs Artemisinins enthalten ist, wurde entwickelt. Schlüsselschritt der Synthese ist die farbstoffsensibilisierte Photooxygenierung eines ungesättigten 1,2- oder 1,3-Diols zum Hydroperoxid. Dieses wird anschließend in einer Peroxyacetalisierungsreaktion mit Orthoestern umgesetzt und ermöglicht den Zugang zu neuartigen bicyclischen Perorthoestern.

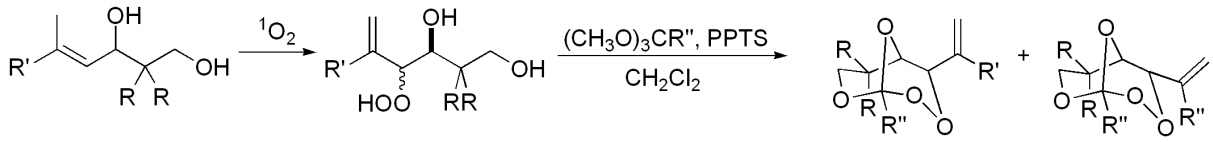


Abbildung 1

Im zweiten Teil der Arbeit werden die Synthesen verschiedener „dualer Systeme“, bestehend aus einer Artemisia-Leitstruktur und einer Peroxidverbindung, beschrieben. Die Verknüpfung des Naturstoffs mit den Peroxiden gelingt entweder über Veretherung oder Veresterung. Auf diese Weise sind Addukte aus Artemisininderivaten mit 1,2,4-Trioxanen, Perorthoestern und Endoperoxiden zugänglich. Anhand der Artemisinin-1,2,4-Trioxan-Addukte kann gezeigt werden, dass sowohl ein konvergenter als auch ein linearer Syntheseweg zur Darstellung der dualen Systeme möglich ist.

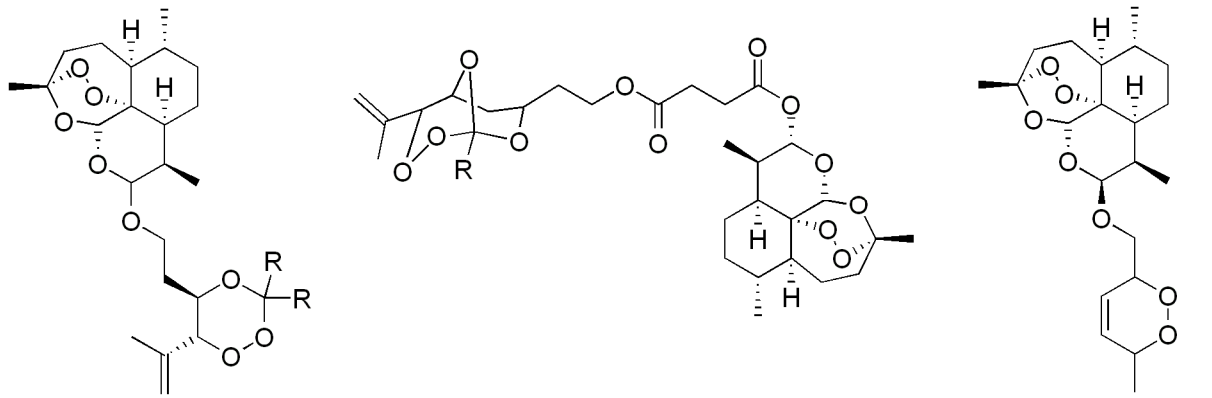
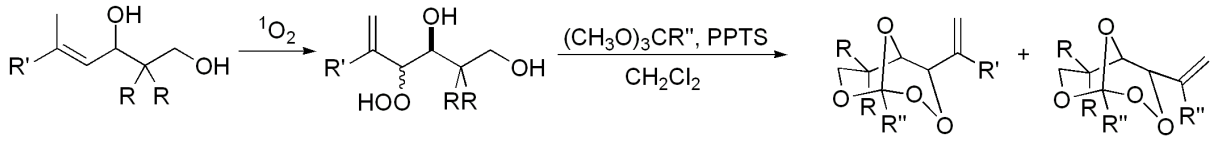


Abbildung 2

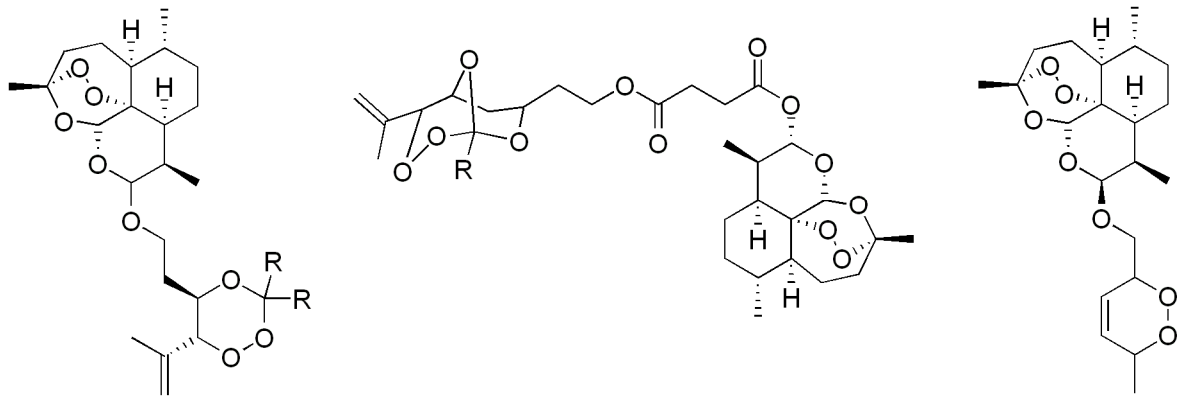
Abstract

A synthetic route to bicyclic perorthoesters with a 1,2,4-trioxane subunit, the pharmacophore of the naturally occurring antimalaria drug artemisinin, was developed. Key step of the synthesis is the dye-sensitized photooxygenation of an unsaturated 1,2- or 1,3-diol to the corresponding hydroperoxides. Subsequent peroxyacetalisation reaction with several orthoesters results in novel bicyclic perorthoesters.



Scheme 1

The second part of the Thesis describes the synthesis of different “dual systems” consisting of an artemisinin skeleton and a peroxidic compound. The coupling of an artemisinin derivative with a peroxide can be either achieved by etherification or esterification. On this way dyads of artemisinin with 1,2,4-trioxanes, perorthoesters and endoperoxides were obtained. Furthermore it was shown that both a convergent and a linear synthesis provides the artemisinin-1,2,4-trioxane-dyads.



Scheme 2

Inhaltsverzeichnis:

1 Kenntnisstand 1
1.1 Singulettsauerstoff 2
1.1.1 Erzeugung von Singulettsauerstoff 3
1.1.2 Löschung von Singulettsauerstoff 4
1.2 Chemische Reaktivität von Singulettsauerstoff 5
1.2.1 En-Reaktion 6
1.2.2 Regioselektivität 7
1.2.3 Diastereoselektivität 9
1.2.4 Enantioselektivität 11
1.2.5 Reaktionsmedien für Singulett-Sauerstoff-Reaktionen 12
1.3 Malaria 12
1.3.1 Artemisinin 15
1.3.2 Pharmakologische Eigenschaften 17
1.3.3 Synthese von antimalariaaktiven Peroxiden 20
2 Aufgabenstellung 28
3 Ergebnisse und Diskussion 29
3.1 Synthese von bicyclischen Trioxanen mit Perorthoestermotiv 29
3.1.1 Substratsynthese 30
3.1.2 Photooxygenierungsexperimente 33
3.1.3 Trioxansynthese 34
3.1.4 Spidersynthese 45
3.2 Synthese von Addukten aus natürlichem Artemisinin und cyclischen Peroxidverbindungen 47
3.2.1 Synthese von Addukten aus Artemisinin und hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxanen 48
3.2.2 Lineare Synthese von Trioxan-Artemisinin-Addukten 60
3.2.3 Enantioselektive Synthese von Artemisinin-Trioxan-Addukten 66
3.2.4 Synthese von Artemisinin-Endoperoxid-Addukten 69
3.2.5 Konvergente Synthese von Addukten aus Artemisinin und hydroxyalkylierten bicyclischen Perorthoestern 72
3.2.6 Synthese von Addukten aus Artemisinin und Porphyrinen 80
3.3 Photooxygenierungsexperimente 83
3.4 Strukturelle Besonderheiten der synthetischen Artemisinin-Addukte 88
4 Zusammenfassung 90
5 Experimenteller Teil 94
5.1 Allgemeine Methoden 94
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften 97

5.3 Synthese von bicyclischen 1,2,4-Trioxanen 101
5.3.1 Substratsynthese 101
5.3.2 Photooxygenierungen 115
5.3.3 Trioxansynthese 119
5.3.4 Spidersynthese 138
5.4 Synthese von Addukten 140
5.4.1 Konvergente Synthese von monocyclischen Artemisininaddukten 140
5.4.2 Lineare Synthese von monocyclische Addukte 158
5.4.3 Enantioselektive Adduktsynthese 166
5.4.4 Synthese von Endoperoxid-Addukte 169
5.4.5 Synthese von bicyclischen Artemisininaddukten 173
5.4.6 Synthese von TPP-Artemisinin-Addukten 186
6 Anhang 1 – Kristalldaten 188
7 Anhang 2 – Berechnungen 189
8 Anhang 3 - *In vitro*-Aktivität einiger bicyclischer Perorthoester gegen *P. falciparum* 191
9 Literaturverzeichnis 192

1 Kenntnisstand

Bereits im 19. Jahrhundert entdeckten Biologen, dass Mikroorganismen in Gegenwart eines Farbstoffes und Sauerstoff durch Licht abgetötet werden. Sie nannten dieses Phänomen „Photodynamische Aktion“, konnten aber den Mechanismus der Reaktion damals nicht erklären. Heute ist bekannt, dass Singulettsauerstoff für diese zelltoxische Wirkung verantwortlich ist. In einer Serie von Experimenten gelang es Kautsky und de Bruijn 1931, die Existenz von Singulettsauerstoff zu beweisen. Sie adsorbierten dazu getrennt den Farbstoff Trypaflavin und das farblose Substrat Malachitgrün an Kieselgel und belichteten anschließend ein Gemisch der beiden Produkte in Gegenwart von Sauerstoff. Die farblosen Kieselgelpartikel verfärbten sich bei der Reaktion blaugrün, da Leucomalachit zu dem Farbstoff Malachitgrün oxidiert wurde. Kontrollexperimente konnten sicherstellen, dass weder Spuren von Wasser die Sauerstoffquelle für die Oxidation war, noch das Substrat durch Diffusion wegen der räumlichen Trennung mit dem Farbstoff reagiert hatte.[1] Kautsky schloss aus diesen Ergebnissen, dass durch die Belichtung des Trypaflavins eine aktive Sauerstoffspezies entsteht, die sich im angeregten Zustand befindet. In der Fachwelt wurde diese Erklärung zunächst jedoch nicht angenommen, und so dauerte es noch weitere dreißig Jahre, bis die Idee von Singulettsauerstoff als reaktives Intermediat in der Photochemie Aufmerksamkeit und Akzeptanz fand. Molekularer Sauerstoff ist ein Rohstoff, der nahezu unbegrenzt zur Verfügung steht und in vielen biologischen Prozessen als Oxidationsmittel fungiert. Seit einigen Jahren ist auch das Anwendungspotential verschiedener Reaktionen des Singulettsauerstoffs für die organische Synthese bekannt. Sie ermöglichen u. a. einen einfachen Zugang zu cyclischen Peroxiden, die Teil vieler wichtiger Naturstoffe sind. Alternative Synthesen von Peroxiden sind häufig sehr aufwendig oder nur unter drastischen Reaktionsbedingungen möglich.

Viele natürliche cyclische Peroxidverbindungen, wie z. B. der Naturstoff Artemisinin, zeigen eine hohe Wirksamkeit gegen Malaria. Zunehmende Resistenzentwicklung gegen gängige Wirkstoffe lenkt daher das Interesse auf die Synthese von Verbindungen mit dieser Molekülstruktur als möglichen Ersatz bei der Therapie dieser Krankheit.

1.1 Singulettsauerstoff [2],[3]

Sauerstoff besitzt eine Reihe ungewöhnlicher physikalischer und chemischer Eigenschaften, die sich auf die offenschalige elektronische Struktur des Moleküls zurückführen lassen. Der Grundzustand von molekularem Sauerstoff wird durch die Elektronenkonfiguration $(2\sigma_g)^2(2\sigma_u)^2(3\sigma_g)^2(1\pi_u)^4(1\pi_g)^2$ beschrieben. Die energetisch am höchsten liegenden, entarteten und antibindenden Orbitale $\pi_{g,x}^*$ und $\pi_{g,y}^*$ sind nur mit jeweils einem Elektron besetzt, die nach der Hund'schen Regel parallele Spins besitzen. Der Grundzustand des molekularen Sauerstoffs dagegen ist wegen der ungepaarten Elektronen ein Triplett-Zustand mit paramagnetischen Eigenschaften, der nach der spektroskopischen Notation als $^3\Sigma_g^-$ bezeichnet wird.

Es existieren zwei relevante angeregte Zustände des Moleküls, die bereits Anfang des letzten Jahrhunderts von Mulliken postuliert wurden.[4] Der erste angeregte Zustand von molekularem Sauerstoff liegt 22.5 kcal/mol über dem Grundzustand. Weil zwei gepaarte Elektronen mit antiparallelem Spin in einem π_g-Orbital vorliegen, handelt es sich um einen Singulett-Zustand ($^1\Delta_g$). Der zweite angeregte Zustand ist ebenfalls ein Singulett-Zustand ($^1\Sigma_g^+$), in dem die Elektronen mit antiparallelen Spins nicht gekoppelt sind und der daher eine Energiedifferenz von 37.5 kcal/mol zum Grundzustand aufweist. In Lösung besitzt dieser $^1\Sigma_g^+$-Zustand eine sehr kurze Lebensdauer (10^{-12} sec), da der Übergang in den $^1\Delta_g$-Zustand spinerlaubt ist. Im Gegensatz dazu hat der erste angeregte Zustand eine deutlich längere Lebensdauer, weil die Relaxation eine verbotene Spinumkehr voraussetzt. Für chemische Reaktion ist vor allem dieser „metastabile" angeregte Zustand des molekularen Sauerstoffs von Bedeutung. Er wird im Allgemeinen vereinfacht als Singulettsauerstoff oder $^1O_2$ bezeichnet.

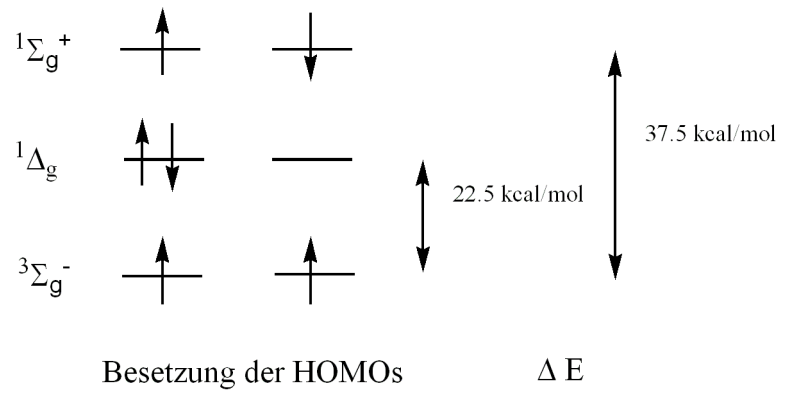


Abbildung 3 Spin-Orbital-Diagramm des Grundzustandes und der ersten beiden angeregten Zustände von O_2.

1.1.1 Erzeugung von Singulettsauerstoff

Die Erzeugung von Singulettsauerstoff ist sowohl mit thermischen als auch photochemischen Methoden möglich. Ein bekanntes thermisches Verfahren ist die Mallet-Reaktion, bei der Wasserstoffperoxid unter Beteiligung von Natriumhypochlorid zu Wasser und Singulettsauerstoff umgesetzt wird.[5] Auch die thermische Zersetzung von Aren-endoperoxiden[6] oder Phosphitozoniden[7] liefert Singulettsauerstoff.

Die eleganteste Methode ist die photochemische Erzeugung durch Triplett-Sensibilisierung.[8],[1] Hierbei wird ein Sensibilisator photochemisch zunächst in seinen angeregten Singulett-Zustand ($^1Sens^*$) überführt, von wo er durch Intersystem-Crossing (ISC) in den angeregten Triplett-Zustand ($^3Sens^*$) übergeht. Triplett-Triplett-Annihilierung überführt den molekularen Triplettsauerstoff ($^3O_2$) in Singulettsauerstoff ($^1O_2$), während der angeregte Sensibilisator wieder in seinen Grundzustand (^1Sens) zurückkehrt.

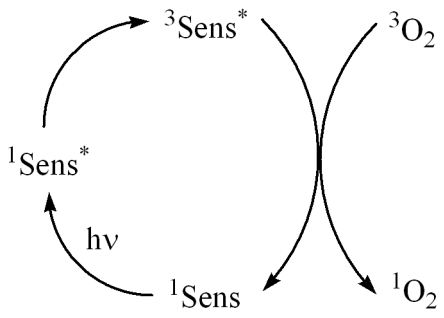


Abbildung 4 Erzeugung von Singulettsauerstoff durch Triplett-Sensibilisierung.

Voraussetzungen für eine effiziente Erzeugung sind, dass der Sensibilisator eine hohe Quantenausbeute Φ_{ISC} für den Übergang vom angeregten Singulett- in den angeregten Triplett-Zustand besitzt und dieser Zustand eine lange Lebensdauer τ besitzt. Die Energiedifferenz zwischen Grundzustand und angeregtem Triplett-Zustand des Sensibilisators muss zudem größer sein als die Energie des ersten angeregten Triplett-Zustands des molekularen Sauerstoffs (1 eV). Ein weiteres Kriterium ist eine möglichst hohe Stabilität des Sensibilisators gegenüber einer Oxygenierung (Bleichen) durch Sauerstoff. Um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden, ist es für die Synthese wichtig, einen Sensibilisator zu wählen, dessen Absorptionsbereich sich nicht mit dem der Substrate und Produkte überschneidet. Häufig verwendete Sensibilisatoren sind Xanthen-, Porphyrin- oder Phthalocyanin-Farbstoffe.

1.1.2 Löschung von Singulettsauerstoff

Verschiedene physikalische und chemische Prozesse beeinflussen die Lebensdauer τ von Singulettsauerstoff. Während bei einer chemischen Reaktion der angeregte Zustand unter Bildung eines neuen Produktes abgefangen wird, erfolgt bei der physikalischen Löschung des Singulettsauerstoffs lediglich eine Deaktivierung und die Rückkehr in seinen Triplett-Grundzustand.

Es wird zwischen zwei verschiedenen physikalischen Prozessen unterschieden, die für die Deaktivierung von Singulettsauerstoff verantwortlich sind.

Löschung durch Energietransfer [9]

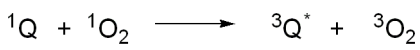
Eine strahlungslose Deaktivierung kann durch Umwandlung von elektronischer Energie des Singulettsauerstoffs in die Rotations- und Schwingungsenergie eines Quenchers stattfinden. Quencher sind di- und polyatomaren Stoßpartner, die ihre Wirkung in flüssiger oder gasförmiger Phase entfalten. Die Umwandlung der elektronischen Energie ist besonders effizient, wenn der Quencher über hohe Schwingungsfrequenzen verfügt, so dass er durch Aufnahme der Energie in höhere Schwingungszustände angeregt werden kann. Gute Quencher sind daher Verbindung mit C-H, N-H oder O-H-Bindungen, die hohe Valenzschwingungsenergie (3000-3300 cm^{-1}) haben. Umgekehrt besitzen Verbindungen mit C-F- und C-Cl-Bindungen geringe Schwingungsfrequenzen und deaktivieren Singulettsauerstoff deutlich langsamer. Je nach gewähltem Reaktionspartner kann so die Lebensdauer von Singulettsauerstoff von einigen µs bis zu mehrere Stunden variieren.

Tabelle 1 Lebensdauer von $^1O_2$ in verschiedenen Lösungsmitteln und Luft [9].

Lösungsmittel	τ [$^1O_2$] in µs	Lösungsmittel	τ [$^1O_2$] in µs
H_2O	3.1	CH_2Cl_2	99
MeOH	9.1	$CHCl_3$	229
C_6H_6	30	$(CD_3)_2CO$	992
$(CH_3)_2CO$	51	$CDCl_3$	7000
D_2O	68	CCl_4	59000
CH_3CN	77.1	Luft	86000

Einen geringeren Einfluss auf die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff hat der elektronische Energietransfer. Es handelt sich dabei um die Umkehrreaktion der Triplett-Sensibilisierung, die dann auftritt, wenn der Quencher eine geringere oder ähnliche angeregte Triplett-Energie

als Singulettsauerstoff besitzt. Beobachtet wurde dieser Mechanismus bei β-Carotin, einem natürlichen Antioxidans, das im Körper gebildeten, zelltoxischen Singulettsauerstoff deaktiviert. Auch bei Naphthalocyaninen[10], Phthalocyaninen[11] und Azomethin-Farbstoffen[12] wird dieser elektronische Energietransfer beobachtet.



Löschung durch Charge-Transfer-Quenching [9]

Eine weitere Möglichkeit der Deaktivierung von Singulettsauerstoff ist die Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes mit einem Elektronendonor D. Hierfür eignen sich Moleküle mit einer hohen Triplettenergie und einem geringen Oxidationspotential, wie z. B. Phenole, Amine und anorganische Anionen. Es bildet sich zunächst ein Charge-Transfer-Komplex im Singulett-Zustand, der durch ISC in den Triplett-Zustand übergeht und anschließend unter Elektronenrücktransfer zu Triplettsauerstoff dissoziiert.

1.2 Chemische Reaktivität von Singulettsauerstoff

Molekularer Sauerstoff liegt im Triplett-Grundzustand vor, so dass er wegen des Spinerhaltungsverbotes vor allem radikalartige Reaktionen (Typ I Photooxygenierungen) und Elektronentransfer-induzierte Reaktionen (Typ III Photooxygenierungen) eingeht. Singulett-Sauerstoff dagegen ist ein elektrophiles Reagenz, das selektiv mit elektronenreichen Molekülen, wie z. B. hochsubstituierten Olefinen, reagieren kann (Typ II Photooxygenierungen). Die meisten Reaktionen von Singulettsauerstoff lassen sich in drei Klassen einteilen:

Bei konjugierten Dienen wird bei der Reaktion mir Singulettsauerstoff eine [4+2]-Cycloaddition zu Endoperoxiden beobachtet. Elektronenreiche Olefine bilden in einer [2+2]-Cycloaddition 1,2-Dioxetane, während nichtaktivierte Olefine mit einem allylischen Wasserstoffatom in einer En-Reaktion zu Allylhydroperoxiden reagieren.[13],[14] Bei Sulfiden und Phosphiten findet eine Oxidation der Heteroatome statt. Insbesondere die En-Reaktion ist für die organische Synthese von Interesse.

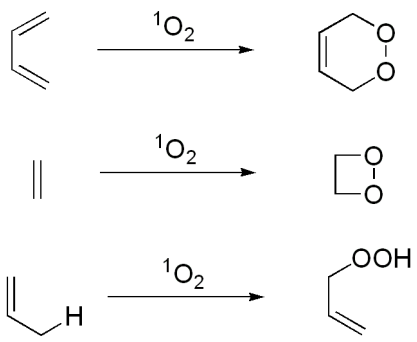


Abbildung 5 Reaktionen von Singulettsauerstoff mit Olefinen und Dienen[13].

1.2.1 En-Reaktion

Schenck beschrieb erstmals 1943 die nach ihm benannte Schenck-En-Reaktion zur Synthese von Allylhydroperoxiden.[15] Im Verlauf der Reaktion wird Singulettsauerstoff an die Doppelbindung addiert, während gleichzeitig ein allylständiges Wasserstoffatom abstrahiert wird. Die dadurch zugänglichen Allyhydroperoxide sind wertvolle Synthesebausteine für die organische Chemie, da sie leicht in Allylalkohole, Epoxyalkohole und subsituierte Enone überführt werden können.

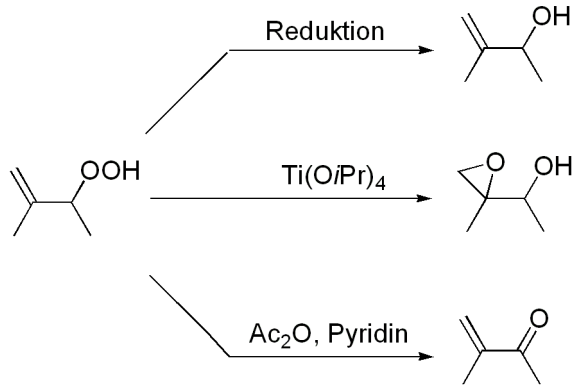


Abbildung 6 Wertvolle Synthesebausteine aus Allylalkoholen.

Für den Mechanismus der En-Reaktion wurden sowohl ein konzertierter Verlauf als auch eine mehrstufige Reaktion über zwitterionische[16], biradikalische[17], Perepoxid-[18] oder Exciplex-Intermediate vorgeschlagen.

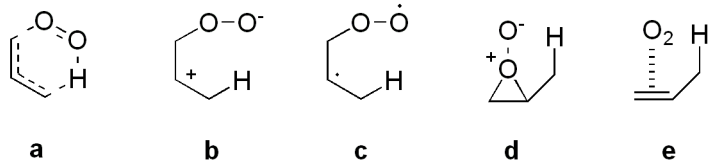


Abbildung 7 Mögliche Intermediate der En-Reaktion.

Das Ausbleiben von Markovnikov-Produkten bei der Wasserstoffabstraktion[19] und der fehlende Einfluss von Radikalfängern[20] für die Reaktion sprechen gegen die Bildung von langlebigen biradikalischen oder zwitterionischen Intermediaten. Da kein signifikanter kinetischer Isotopeneffekt beobachtet werden konnte, ist auch ein konzertierter Verlauf der Reaktion unwahrscheinlich[21]. Es wird daher ein stufenartiger Mechanismus favorisiert, der über ein Exciplex- und Perepoxid-Intermediat verläuft. Dieser Vorschlag ist konsistent mit der Beobachtung, dass die En-Reaktion ein streng suprafacialer Prozess ist, bei dem Wasserstoffabstraktion und Sauerstoffaddition auf derselben Seite der π-Bindung stattfinden.

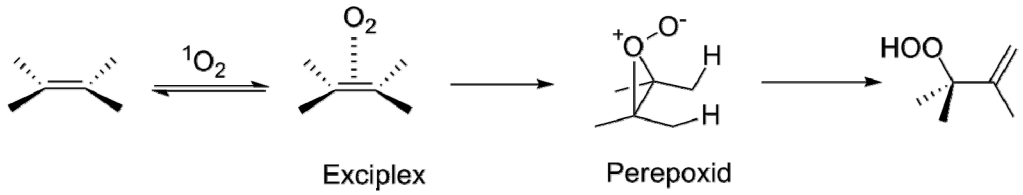


Abbildung 8 Mehrstufige Mechanismus der En-Reaktion mit $^1O_2$.

Kontrovers wurde in den letzten Jahren diskutiert, ob das Perepoxid als Intermediat gebildet wird oder nur als Übergangszustand auftritt. Singleton, Houk et al. schlugen daher basierend auf ihren experimentellen und computergestützten Ergebnissen einen „two-step-no-intermediate"-Mechanismus vor, bei dem die En-Reaktion nur über zwei Übergangszustände verläuft und keine Zwischenstufe gebildet wird.[22]

1.2.2 Regioselektivität

Stehen bei der En-Reaktion in einem Substrat mehrere allylische Wasserstoffatome für die Abstraktion zur Verfügung, ist die Bildung einer Mischung isomerer Produkte möglich. Bei verschiedenen Photooxygenierung wurde jedoch beobachtet, dass Effekte auftreten, die eine Voraussage der Regioselektivität bei unterschiedlichen Substraten erlaubt:

Cis-Effekt

Bei dreifach substituierten Alkenen und Enolethern wurde beobachtet, dass bevorzugt das Wasserstoffatom auf der höher substituierten Seite der Doppelbindung abstrahiert wird.[23]

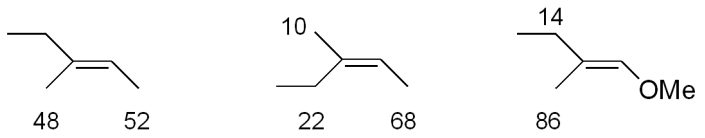


Abbildung 9 *Cis*-Effekt bei dreifach subsituierten Alkenen und Enolethern (die Zahlen stehen für die prozentuale Wasserstoffabstraktion an der jeweiligen Position).[23]

Gem-Effekt

Die Abstraktion eines Wasserstoffatoms ist bei Olefinen, die in α-Position einen elektronenziehenden Substituenten (z. B. Carbonyl-[24], Cyano-[25], Estersubstituent[26]) haben, in der zum Substituenten geminialen Position begünstigt.

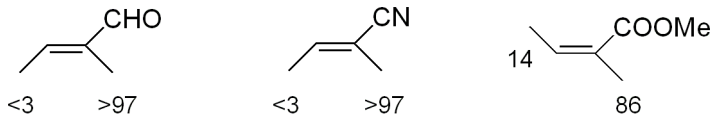


Abbildung 10 *Gem*-Effekt bei Olefinen mit elektronenziehenden Substituenten in α-Position (die Zahlen stehen für die prozentuale Wasserstoffabstraktion an der jeweiligen Position).

„Large-group-non-bonding"-Effekt

In unsymmetrischen *cis*-disubstituierten Olefinen konnte gezeigt werden, dass allylische Wasserstoffatome neben einem großen Substituenten bevorzugt abstrahiert werden.[27]

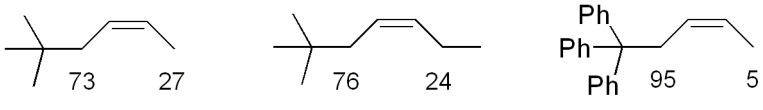


Abbildung 11 *Large-group-non-bonding*-Effekt von *cis*-disubstituierten Olefinen (die Zahlen stehen für die prozentuale Wasserstoffabstraktion an der jeweiligen Position).[27]

Trans-substituierte Alkene reagieren etwa 20mal langsamer mit Singulettsauerstoff als das korrespondierende *cis*-Isomer. Bei den wenigen untersuchten Beispielen konnte jedoch ebenfalls der *„Large-group-non-bonding"*-Effekt beobachtet werden.

1.2.3 Diastereoselektivität

Die En-Reaktion ist ein streng suprafacialer Prozess, bei dem die Addition von Singulettsauerstoff und die Wasserstoffabstraktion auf der gleichen Seite der π-Bindung stattfinden. Stephenson et al. konnten diese Selektivität durch ein Photooxygenierungsexperiment mit chiralen, einfach deuterierten Substraten beweisen.[21] Die absolute Konfiguration der Produkte konnte nur durch einen suprafacialen Angriff des Singulettsauerstoffs erklärt werden. Greift Singulettsauerstoff die Doppelbindung von oben an, so wird ausschließlich das Wasserstoffatom abstrahiert, das sich im gleichen diastereotopen Halbraum befindet. Umgekehrt findet eine Abstraktion des unterhalb der π-Bindung orientierten Deuteriumatoms statt, wenn Singulettsauerstoff von unten an die Doppelbindung addiert wird.

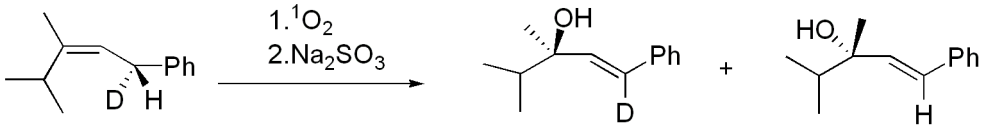


Abbildung 12 Suprafacialer Verlauf der En-Reaktion von chiralen monodeuterierten Alkenen (die Allylhydroperoxide wurden *in situ* reduziert).[21]

Da Singulettsauerstoff keine intrinsisch stereochemischen Eigenschaften besitzt, wird die Selektivität der En-Reaktion durch das Substrat kontrolliert. Es sind verschiedene Faktoren bekannt, die die faciale Selektivität der Reaktion bestimmen. Eine wichtige Rolle spielt, insbesondere bei rigiden Molekülen (cyclische und polycyclische Verbindungen), die sterische Kontrolle, da wegen Abstoßung eine Seite der Doppelbindung für die Addition von Singulettsauerstoff leichter zugänglich sein kann.[28]

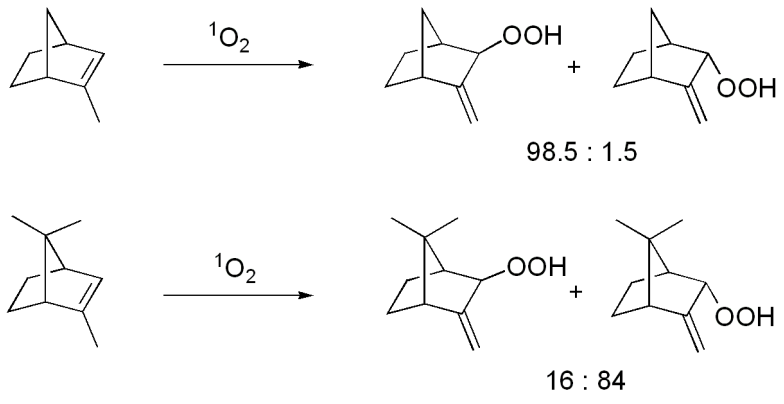
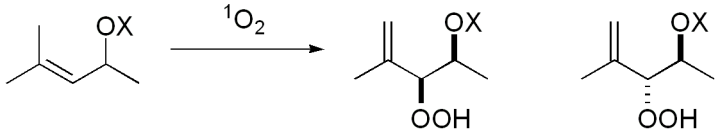


Abbildung 13 Sterische Kontrolle der En-Reaktion von Norbornenderivaten.

Durch Molekülverzerrung kann es zu einer Veränderung der Orbitalgeometrie im Substrat kommen, so dass die En-Reaktion auch durch stereoelektronische Effekte beeinflusst wird. Notwendig für die Photooxyenierung ist ein allylständiges Wasserstoffatom im Substrat. Die Konformation des Substrates ist jedoch auch von Bedeutung, weil die Wasserstoffabstraktion am effizientesten stattfindet, wenn die C-H-Bindung senkrecht zur Doppelbindungsebene steht. Die elektronische Kontrolle der Selektivität wird durch spezielle Wechselwirkungen, wie Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatische Anziehung und Abstoßung zwischen den Substituenten und Singulettsauerstoff bestimmt.

Für präparative Anwendungen ist besonders der auf elektronische Faktoren zurückzuführende Hydroxyeffekt von Bedeutung. Adam et al. konnten zeigen, dass bei der Photooxygenierung von chiralen Allylalkoholen bevorzugt das *threo*-konfigurierte Hydroxy-Hydroperoxid gebildet wird, während bei geschützten Alkoholen die Selektivität deutlich geringer ist.[29],[30]



X	*threo*	*erythro*
H	93	7
$SiMe_3$	80	20
Me	72	28
Ac	39	61

Abbildung 14 Diastereoselektivität der En-Reaktion mit Allylalkoholen (in CCl_4).[13]

Um die 1,3-Allylspannung möglichst gering zu halten, sind bestimmte Konformere des Allylalkohols und der geschützten Derivate bevorzugt. Allerdings sind nur bei Allylalkoholen selbst Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxygruppe und dem partiell negativ geladenen Singulettsauerstoff im Exciplex möglich. Diese Wechselwirkung führt zu einer Stabilisierung und damit Bevorzugung eines einzigen Konformers, aus dem das *threo*-konfigurierte Produkt gebildet wird.

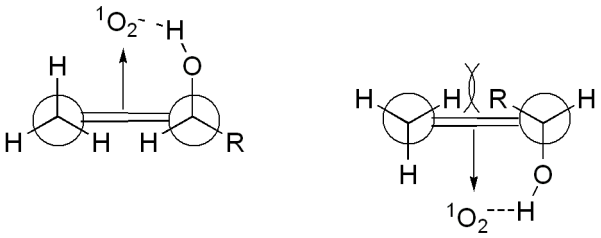


Abbildung 15 Diastereoselektivität der En-Reatkion von Allylalkoholen durch Stabilisierung des Exciplex.[13]

Die Selektivität der Photooxygenierung zeigt bei Allylalkoholen eine starke Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Bei unpolaren Lösungsmitteln wurde eine deutlich höhere *threo*-Selektivität beobachtet, da die elektronischen Wechselwirkungen zwischen Substrat und Singulettsauerstoff nicht so stark wie in polaren Medien abgeschwächt werden.

1.2.4 Enantioselektivität

Im Gegensatz zur gut untersuchten Regio-und Diastereoselektivität sind nur wenige enantioselektive Photooxygenierungsreaktionen bekannt. Enantiomerenüberschüsse von 10-20 % konnten bei der Photooxygenierung von Linolsäure erzielt werden, wenn *β*-Cyclodextrine kovalent an den Sensibilisator Porphyrin gebunden wurden.[31] Ähnlich geringe Werte wurden bei der En-Reaktion von 2-Methyl-4-phenyl-2-buten in mit (+)-Ephedrin dotierten NaY-Zeoliten erreicht.[32] Ein in der organischen Photochemie wenig verwendetes Konzept zur Induktion eines hohen Enantiomerenüberschüssen stellt der Einsatz chiraler ionischer Auxiliare dar. Unter Berücksichtigung dieses Konzeptes konnte in unserem Arbeitskreis gezeigt werde, dass die En-Reaktion von chiralen Ammoniumsalzen der Tiglinsäure in chlorierten Lösungsmitteln mit moderater asymmetrischer Induktion verläuft.[33] Vielversprechend ist eine von Cordova et al. entwickelte Prolin katalysierte asymmetrische Reaktion von Aldehyden oder Ketonen, die vicinale Diole mit hohen Enantiomerenüberschuss liefert.[34] Es wird vermutet, dass zunächst eine Photooxygenierung zum Hydroperoxid stattfindet, welches anschließend *in situ* zum Diol reduziert wird.

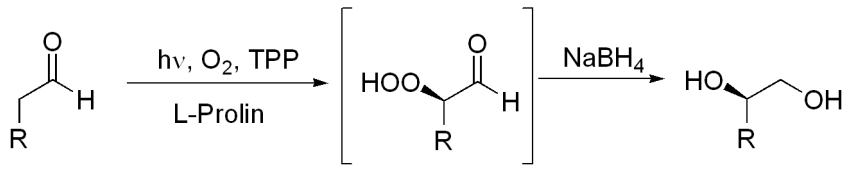


Abbildung 16 Prolinkatalysierte Photooxygenierung.

1.2.5 Reaktionsmedien für Singulett-Sauerstoff-Reaktionen

Wegen ihrer gut untersuchten stereochemischen Eigenschaften ist die triplettsensibilisierte Photooxygenierung eine synthetisch nützliche Methode. Da die En-Reaktion jedoch vorwiegend in Lösung durchgeführt wird, treten einige Probleme bei der präparativen Anwendung auf. Einerseits sind für jeden Sensibilisator nur bestimmte Lösungsmittel geeignet, andererseits gestaltet sich die Abtrennung des Sensibilisators vom Produkt häufig als präparativ sehr aufwendig. Um eine ausreichend lange Lebensdauer des Singulettsauerstoffs zu gewährleisten, müssen zudem auch ökologisch und toxikologisch bedenkliche Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt werden.

Es wurden daher verschiedene polymergebundene Sensibilisatoren entwickelt, die sich durch Filtration von der Reaktionslösung abtrennen lassen.[35],[36] Bei vielen dieser heterogenen Reaktionen treten jedoch insbesonders bei längeren Belichtungszeiten Farbstoffoxidationen und Bleichprozesse ein, die die Effektivität der Reaktion mindern.

In den letzten Jahren gab es intensive Forschung in der Festphasen-Synthese, bei denen Reaktionen in Harzen (z.B. Merrifield-Harz) durchgeführt wurden. In Anlehnung an diese Synthesen entwickelten Bartoschek und Griesbeck eine Methode, die die lösungsmittelfreie Photooxygenierung in einer Polymermatrix erlaubt.[37],[38] Dazu werden das Substrat und der Sensibilisator TPP in die Poren des aufgequollenen quervernetzen Polymers Polystyrol eingelagert und die Polymermatrix dann belichtet. Nach dem Aufquellen der Matrix in Ethanol, das weder das Polystryrol noch den Sensibilisator lösen kann, wird das Produkt durch Filtration von dem Polymer und TPP abgetrennt.

1.3 Malaria

Malaria ist die weltweit bedeutenste parasitäre Erkrankung, an der jährlich 300 bis 500 Millionen Menschen erkranken; die Zahl der Todesfälle wird auf mehr als 1.5 Millionen Menschen geschätzt.[39] Auslöser ist eine Infektion mit einem der vier Subtypen eines Parasiten, der zur Gattung der Plasmodien gehören. In der Folge entwickeln sich regelmäßige intermittierende Fieberschübe. In ihrer gefährlichsten Form manifestiert sich die Krankheit als *Malaria tropica*, die durch den Erreger *Plasmodium falciparum* ausgelöst wird.

Zur Verbreitung nutzt der Parasit zwei Spezies, und zwar sowohl den Menschen (asexuelle Entwicklung) als auch die Mücke (sexuelle Entwicklung). Durch das Weibchen der Anophelesmücke wird beim Blutsaugen der Erreger in den menschlichen Blutkreislauf

eingetragen und durchläuft dort einen exoerythrozytären Zyklus in der Leber, gefolgt von einem erythrozytären in den Erythrozyten. Bei einem Stich der Mücke gelangen zunächst sogenannte Sporozoiten in die Blutbahn, die nach etwa 30 Minuten Zirkulationszeit Leberzellen befallen und sich zu Gewebs-Schizonten differenzieren. Aus diesen entstehen tausende Merozoiten, die nach 1-6 Wochen die Leber verlassen und in Form von ringförmigen Trophozoiten in die Erythrozyten eindringen, sich in Blut-Schizonten umwandeln und zu Merozoiten vermehren. Immer mehr Erythrozyten werden infiziert und verändern ihre Oberflächenstruktur. Die Folge ist eine verstärkte Aggregation der roten Blutkörperchen, die zu tödlichen Mikroembolien und Mikrozirkulationsstörungen im Gehirn und Herz führen können.[40] Aus einem kleinen Anteil der Trophozoiten in der Blutbahn bilden sich Gametozyten, die durch einen Insektenstich in den Mückenorganismus gelangen. Sie differenzieren sich zu Gameten, aus denen sich im Darm des Insekts über verschiedene Zwischenstufen die infektionsfähigen Sporozoiten bilden. Daher können durch den Stich einer nicht infizierten Anophelesmücke Parasiten vom Menschen auf die Mücke rückübertragen, vermehrt und erneut auf den Menschen übertragen werden.

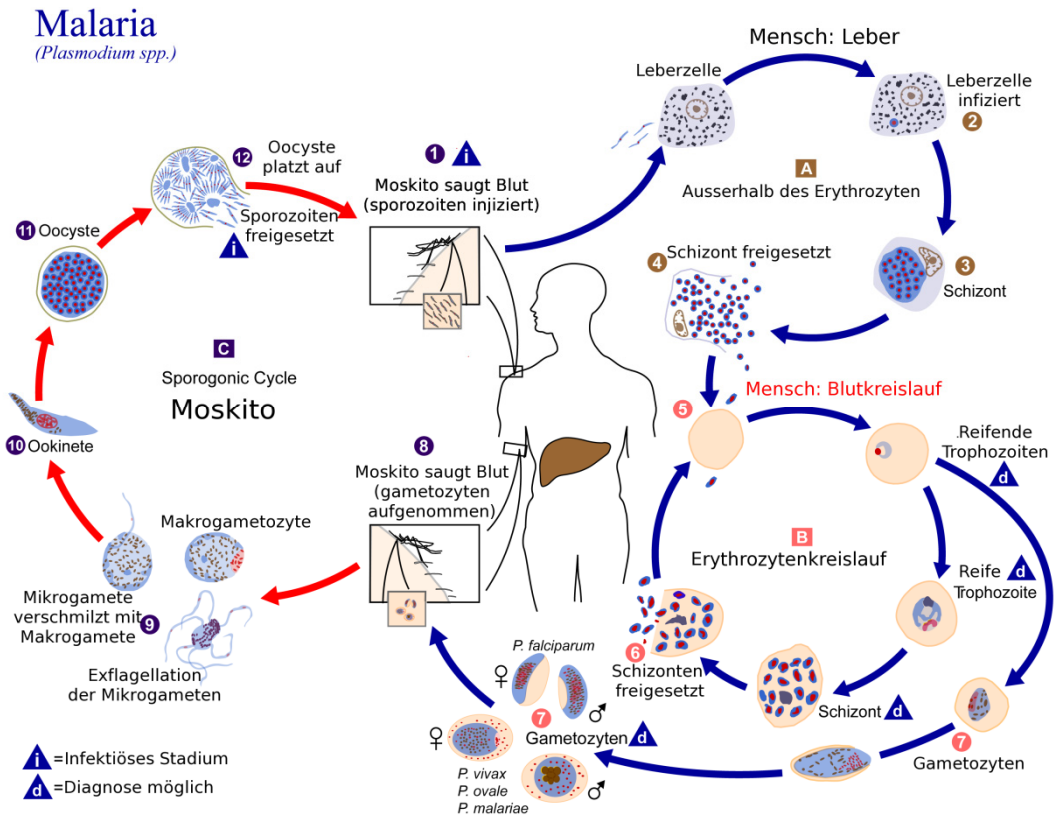


Abbildung 17 Übertragungszyklus von Malaria (Quelle: www.wikipedia.de).

Die Entwicklung des Erregers in der Mücke kann erst bei Temperaturen über 16 °C stattfinden. Aus diesem Grund ist Malaria nur in bestimmten klimatischen Regionen, wie Afrika, Südamerika und Asien, endemisch.

Bereits Mitte des 17. Jahrhunderts behandelten Jesuiten Malaria mit dem Pulver der Rinde des Chinabaumes. Das 1820 aus diesem Extrakt isolierte und charakterisierte Alkaloid Chinin besitzt zwar nur eine schwache Wirksamkeit, aber auch schmerzstillende und fiebersenkende Eigenschaften, und wurde lange Zeit wegen seiner geringen Resistenzbildung zur Bekämpfung der Malaria angewandt. Verdrängt wurde es erst im 20. Jahrhundert durch synthetische Wirkstoffe wie Chloroquin oder die Kombination Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar).

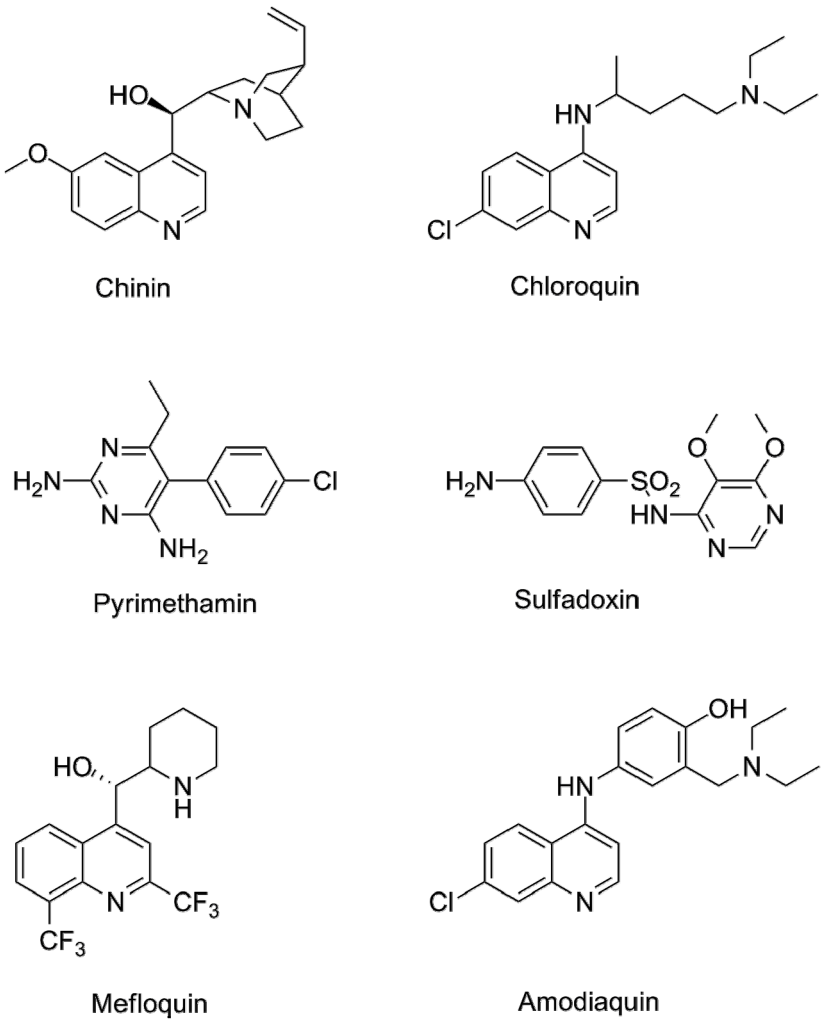


Abbildung 18 Wirkstoffe, die in der Malariatherapie eingesetzt werden.[41]

Das vom Chinolingerüst abgeleitete Chloroquin zeigte im ersten Jahrzehnt seiner Anwendung eine hervorragende Wirksamkeit gegen *Malaria tropica*. Der massive Einsatz in der Therapie führte jedoch bereits nach wenigen Jahren zu einer steigenden Resistenzentwicklung verschiedener Plasmodienstämme. Auch bei weiterentwickelten Chemotherapeutika, wie Sulfadoxin-Pyrimethamin, Amodiaquin und Mefloquin wurden ausgeprägtere Resistenzen von *P. falciparum* beobachtet. Wegen seiner geringen Kosten wird aber gerade Chloroquin in weiten Bereichen Afrikas weiterhin als Wirkstoff gegen *Malaria tropica* eingesetzt.

1.3.1 Artemisinin

Bereits vor über 2000 Jahren war in der traditionellen chinesischen Medizin bekannt, dass gegen Fieber Qinghao, die Blätter des Einjährigen Beifuss (*Artemisia annua*), eingesetzt werden können. Aber erst 1972, bei der Suche nach alternativen Malariawirkstoffen, gelang durch Tieftemperaturextraktion die Isolierung und Charakterisierung des in den Blättern enthaltenen Wirkstoffs Qinghaosu (Artemisinin). Im Gegensatz zur Mehrzahl der bisher eingesetzten Malariawirkstoffe basiert Artemisinin nicht auf einem Chinolingerüst, sondern ist ein tetracyclischen Sesquiterpenlactongerüst mit einem 1,2,4-Trioxan. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit von Artemisinin wurden semisynthetische Analoga durch Reduktion (Dihydroartemisinin DHA), Veretherung (Artemether, Arteether) oder Veresterung (Artesunat) des Naturstoffes entwickelt.

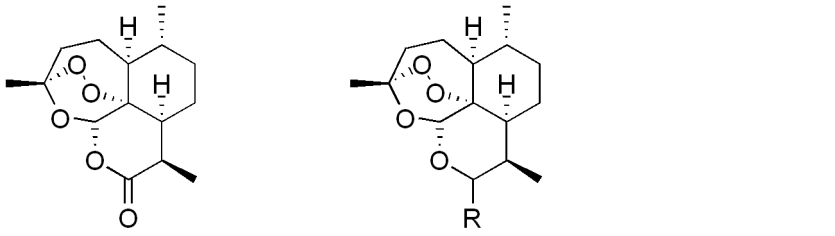


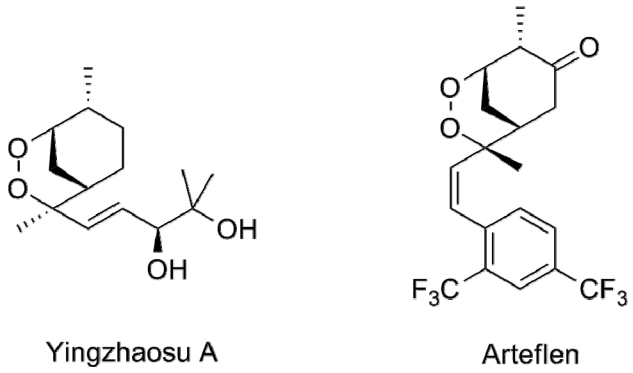
Abbildung 19 Artemisinin und seine semisynthetischen Derivate.

Artemisinin und seine Derivate zeigen eine außerordentlich hohe Wirksamkeit gegen multiresistente Stämme von *Plasmodium falciparum* und wurden daher zur Behandlung der akuten Malaria empfohlen. 2006 beschlossen die WHO und die pharmazeutische Industrie die Behandlung von Malaria mit Artemisinin als einzigen Wirkstoff zu verbieten und durch eine

Artemisinin-Kombinationstherapie (ACT) zu ersetzten.[42] Diese sieht eine gleichzeitige Einnahme von Artemisinin(-derivaten) und einem weiteren Malariawirkstoff, wie etwa Mefloquin, vor. Unterschiede beim Wirkungseintritt und in der Eliminierungrate der Wirkstoffe vermindern nicht nur eine Resistenzentwicklung, sondern erhöhen auch die Heilungsrate.
Neben der Wirksamkeit gegen Malaria besitzen Artemisinin und seine Derivate ein breites Anwendungspektrum in der Behandlung klinisch wichtiger Parasiten (Toxoplasma gondii), Würmer (Schistosoma), und Viren (Herpes simplex, Hepatitis B und C).[43] Neueste Untersuchungen zeigen, dass Artesunat zudem eine hohe Zytotoxizität gegen Tumorzellen besitzt.[44] Erste klinische Studien zur Behandlung von Patienten mit Uvealmelanomen mit Artesunat lieferten vielversprechende Erfolge.[43]

Artemisinin wird durch Extraktion aus den Blättern des Einjährigen Beifuss isoliert. Aufgrund der geringen Ausbeute dieses Prozesses (0.01-0.8 %) ist die Kommerzialisierung des Wirkstoffs eingeschränkt. Verschiedene Totalsynthesen des Naturstoffs wurden seit den achtziger Jahren von Hofheinz[45], Zhou[46], Avery[47], Menon[48], Liu[49] und Yadav[50] beschrieben, erwiesen sich aber als zu kostenintensiv.

Neben Artemisinin konnten noch weitere malariaaktive Wirkstoffe aus Pflanzen, die in der chinesischen traditionellen Medizin Anwendung finden, isoliert werden. Als vielversprechend wurden zunächst Yingzhaosu A und das darauf basierende synthetische Analogon Arteflen eingestuft, aber wegen zu hoher Produktionskosten und mangelnder Vorteile gegenüber dem leichter zugänglichen Artemisinin nicht weiter berücksichtigt.[51]



Yingzhaosu A Arteflen

Abbildung 20 Malariaaktive Sesquiterpenendoperoxide.

1.3.2 Pharmakologische Eigenschaften

Der Wirkungseintritt von Artemisinin und seinen Derivaten ist, im Vergleich zu anderen Antimalaria-Wirkstoffen, sehr schnell und die Abtötungsrate der Parasiten im Blut ist hoch. Zudem wird die Zahl der Parasiten, die auf nichtinfizierte Mücken übertragen werden können reduziert und schränkt so eine weitere Verbreitung der Infektion ein.

Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher noch nicht vollständig geklärt und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Als gesichert gilt aber, dass die Peroxidbindung des 1,2,4-Trioxans für die hohe Anti-Malaria-Effektivität essentiell ist, wie durch Versuche mit einen chemisch synthetisierten mono-deoxygenierten Derivats des Artemisinin (Derivat ohne Peroxidbrücke) belegt werden konnte.[52] Der weitere Ablauf wird dann entweder über eine Hämoglobin- oder aber über eine ATPase-Beteiligung postuliert.

Die erste Theorie geht davon aus, dass die Parasiten durch einen Prozess abgetötet werden, der direkt mit einem Hämoglobin-Abbau zusammenhängt.[53]

Die Parasiten, die sich in den roten Blutkörperchen des Menschen vermehren, zersetzen in ihren Nahrungsvakuolen das in den Erythrozyten enthaltene Hämoglobin. Die dabei erhaltenen Aminosäuren dienen der Ernährung, während das für den Parasiten toxische Häm durch ein Enzym zu einem ungiftigen, schwerlöslichen Polymer umgesetzt wird.

Es ist weithin anerkannt, dass Eisenionen eine reduktive Spaltung der Peroxidbindung in Artemisinin bewirken, bei der sauerstoffzentrierte Radikale gebildet werden.[54]

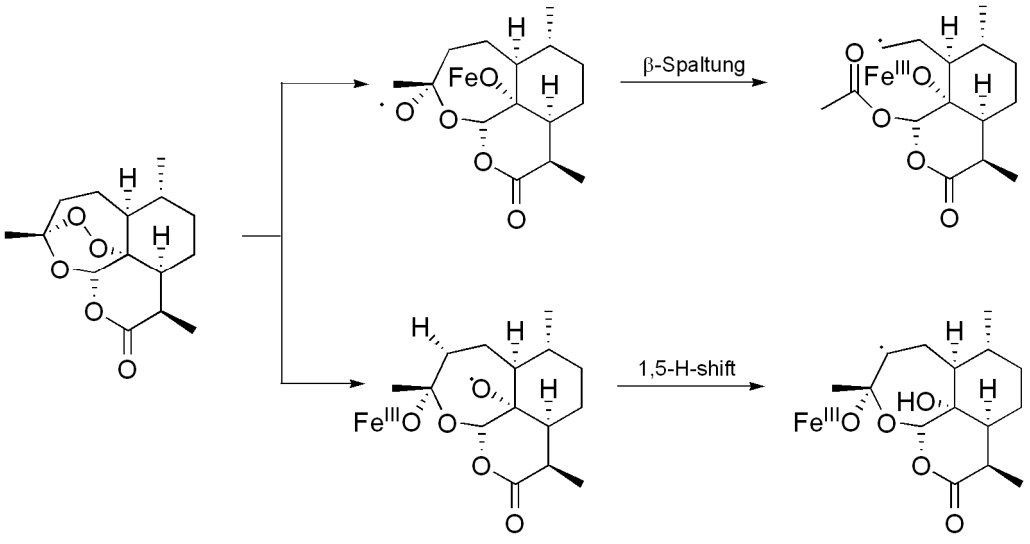


Abbildung 21 Redoxreaktion von Artemisinin mit Eisen (II).

Es wird daher angenommen, dass Artemisinin in die Nahrungsvakuolen eingeschleust wird und dort die Spaltung der Peroxidbindung von Häm-Eisen ausgelöst wird, das dort im Zuge des Hämoglobin-Abbaus durch den Parasiten entsteht. Dabei entstehen zunächst sauerstoffzentrierte Radikale, die aber instabil sind und sich durch eine β-Spaltung oder einen 1,5-Shift rasch zu kohlenstoffzentrierten Radikalen umsetzten. Isotopenmarkierungen und Spin-Trapping-Experimente konnten die Bildung der Radikale belegen.[55]

Die gebildeten Radikale können nun mit Substraten, die sich in unmittelbarer Umgebung befinden, reagieren. Meshnick beobachtete, dass die Radikale insbesondere die membranassoziierten, histidinreichen Proteine des Parasiten alkylieren.[56] Zudem identifizierte Meshnick bei massenspektromtrischen Untersuchungen Häm-Artemisinin-Addukte, die er auf eine Alkylierungsreaktion der Artemisininradikale mit Häm zurückführte.[57] Meunier konnte in Experimenten zeigen, dass verschiedene Metalloporphyrine, die als Model für Häm dienen, nur von Artemisininradikalen und anderen malaria-wirksamen Stoffen alkyliert werden, während andere, malaria-inaktive Stoffe keine Alkylierung der Porphyrine verursachten.[58]
Neuere Untersuchungen deuten mögliche andere Mechanismen bzw. einen anderen Wirkungsort an. Es wurden fluoreszenzmarkierte Wirkstoffmoleküle in infizierten Erythrozyten vorwiegend in Membranstrukturen des Cytoplasmas des Parasiten detektiert. Die Beobachtung, dass sich Artemisinin bevorzugt im Parasiten und nicht in der Membran der Nahrungsvakuole befindet, spricht gegen die Nahrungsvakuole als entscheidendes Wirkungsziel. Eckstein-Ludwig et al. postulierten daher, dass die im Cytosol enthaltenen Eisenionen die Peroxidbindung des Wirkstoffs spalten und kohlenstoffzentrierte Radikale entstehen, die mit geeigneten Proteinen reagieren.[59]

Eine weitere Theorie wird derzeit diskutiert: Der Wirkstoff Artemisinin zeigt eine strukturelle Ähnlichkeit zu Thapsigargin, der ein bekannter Inhibitor der menschlichen und parasitären calciumabhängigen ATPase ist, die sich im sarcoendoplasmatischen Reticulum befindet (SERCA = sarcoendoplasmatische Reticulum Ca^{2+}-ATPase). Es konnte nun gezeigt werden, dass Artemisinin ausschließlich die ATPase des Parasiten (PfATP6) hemmt und aus diesem Grunde Antimalariaaktivität zeigt.[60] Für diese Vermutung spricht die Beobachtung, dass die inhibierende Wirkung von Artemisinin auf PfATP6 durch Zusatz eines Eisenchelators aufgehoben werden konnte.[59]

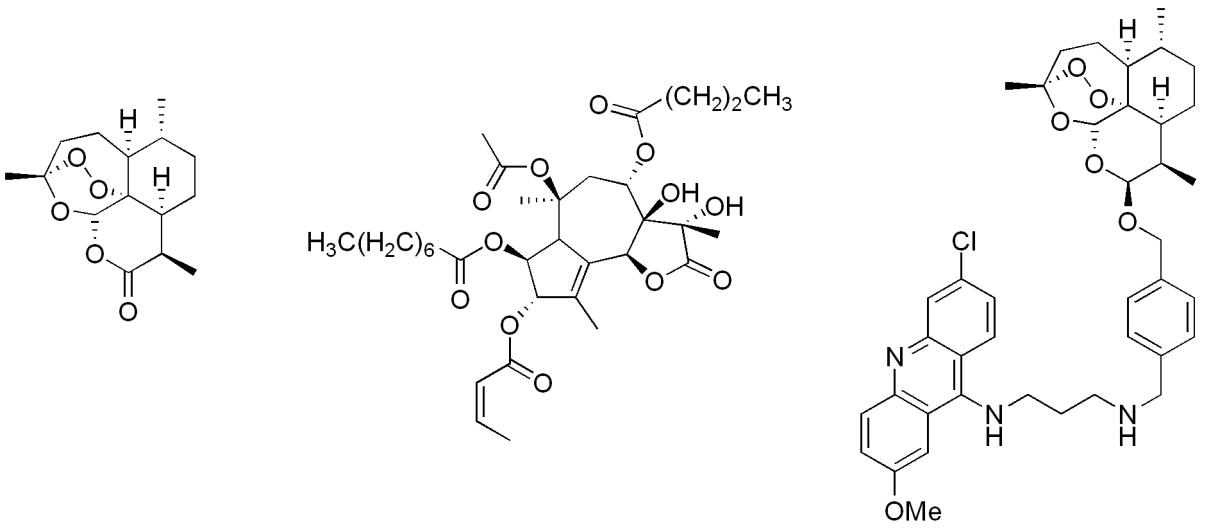


Abbildung 22 Struktur von Artemisinin (links), Thapsigargin (Mitte) und dem fluoreszenten Artemisininderivat (rechts).

Die Spaltung des Peroxids findet erst nach der Anbindung am Enzym statt. Der Austausch einer Aminosäure in der Region der Enzymtasche in PfATP6 hebt die Wirkung von Artemisinin aber auf.

Bisher wurde allerdings nur untersucht, welche Rolle Artemisinin für die Hemmung von PfATP6 spielt, während die Wirkung synthetischer Peroxide auf das Enzym noch nicht bekannt ist. Die meisten synthetischen Peroxide besitzen strukturell wenig Ähnlichkeit mit den Lactonen Artemisinin und Thapsigargin, verfügen zum Teil jedoch über eine hervorragende Antimalaria-Aktivität. Außerdem ist der Naturstoff Artemisinin chiral und existiert nur als reines Enantiomer, wohingegen die meisten synthetischen Peroxide als racemische Gemische vorliegen. Im Allgemeinen zeigen Enzyme eine hohe stereoselektive Präferenz, so dass synthetische Peroxide deutlich geringere Aktivitäten zeigen sollten, wenn der von Eckstein-Ludwig postulierte Mechanismus (Hemmung des Enzyms PfATP6) auch für die Wirksamkeit dieser Stoffgruppe verantwortlich ist. Untersuchungen von Posner et al. zeigten jedoch, dass die Wirksamkeit von reinen Enantiomeren und racemischen Mischungen identisch ist und eine chirale Erkennung durch ein Protein bei synthetischen Peroxiden vermutlich keine Rolle spielt.[61]

1.3.3 Synthese von antimalariaaktiven Peroxiden

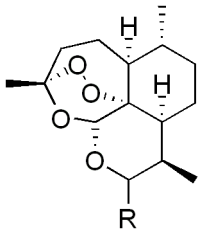
Artemisinin gehört zu den effektivsten Wirkstoffen gegen Malaria, der schon in nanomolaren Konzentrationen gegen den multiresistenten Erreger *Plasmodium falciparum* wirkt. Die schlechte Löslichkeit und die ungünstige Pharmakokinetik des Naturstoffs erfordern jedoch die Entwicklung neuer Wirkstoffe, welche die für die Aktivität benötigte Peroxidbindung enthalten.[58] In den letzten Jahrzehnten wurden drei synthetische Konzepte verfolgt:

- Modifikation von natürlichem Artemisinin
- Synthese neuer cyclischer Peroxidverbindungen
- Synthese von „dualen Systemen“ aus Trioxanen und potentiellen pharmakologisch aktiven Verbindungen.

Im Folgenden werden die Konzepte anhand ausgewählter Verbindungen und Synthesen erläutert.

Modifikation von natürlichem Artemisinin

Eine Löslichkeitsverbesserung von Artemisinin lässt sich durch Reduktion zu Dihydroartemisinin und anschließender Überführung zu den Lactolethern Artemether oder Arteether erreichen. Da vermutet wird, dass sich bei der Metabolisierung von Artemether das toxische Methanol bildet, wird ausschließlich Arteether in der Therapie eingesetzt. Durch die Veresterung von Dihydroartemisinin (DHA) mit Bernsteinsäure wurde der wasserlösliche Wirkstoff Artesunat zugänglich, der jedoch in Lösung rasch hydrolysiert. Alle Artemisininderivate zeigen eine hohe Aktivität gegen *P. falciparum.*[62]



R = α/β-OH (Dihydroartemisinin)
R = β-OMe (Artemether)
R = β-OEt (Arteether)
R = α-OC(O)$CH_2CH_2CO_2$Na (Artesunat)

Abbildung 23 Erste Generation von semisynthetischen Artemisininderivaten.

Nachteile der ersten Generation semisynthetischer Artemisininderivate sind ihre schlechte Bioverfügbarkeit und die geringe Plasma-Halbwertszeit. Im menschlichen Körper werden

Artemisinin und seine Derivate durch das Enzym P450 rasch zum neurotoxischen DHA metabolisiert.

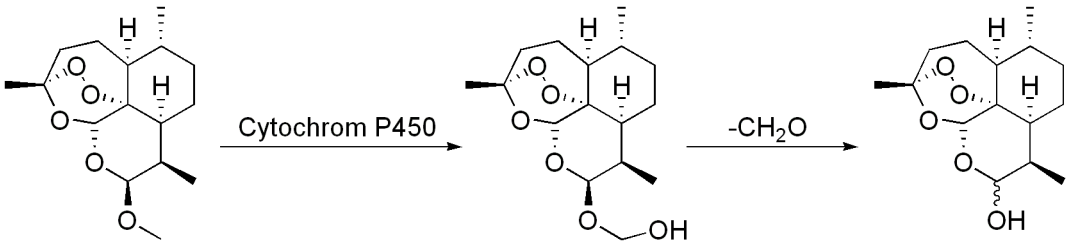
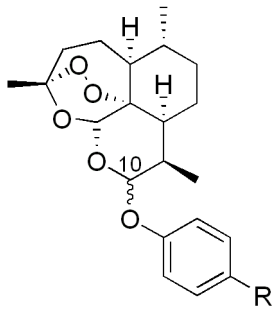


Abbildung 24 Metabolismus von Artemisininderivaten zu DHA.

Aryloxyartemisinine werden nicht oxidativ zu DHA umgewandelt, da sie über eine stabilere Etherbindung an C10 verfügen als ihre Alkylanaloga. O'Neill et al. und Haynes et al. entwickelten verschiedene Methoden, um arylsubsitutierte Lactolether darzustellen.[63],[64] Insbesondere Derivate mit fluorierten Aromaten zeigen eine hohe Antimalariaaktivität.



R = H, Me, CF_3, OMe, F, Cl

Abbildung 25 C10-Aryloxyartemisinine.

C10-Deoxyartemisinin (Abb. 26, links, R = H) besitzt unter physiologischen Bedingungen eine 15-22-fach höhere metabolische Stabilität als seine Acetal-Analoga. Daher wurden Synthesen entwickelt, um das exocyclische Sauerstoffatom des Acetal an C10 durch ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Arylrest zu ersetzen. Vielversprechende Ergebnisse lieferten die von O'Neill et al.[65], Posner et al.[66] und Ziffer et al.[67] synthetisierten C10-Carba- und C10-Arylanaloga von DHA. Haynes et al. konnten zudem zeigen, dass die von ihnen dargestellten 10-Alkylaminoartemisinine (Artemisone) nicht zu DHA metabolisiert werden und auch keine anderen neurotoxischen Metaboliten bilden.[68]

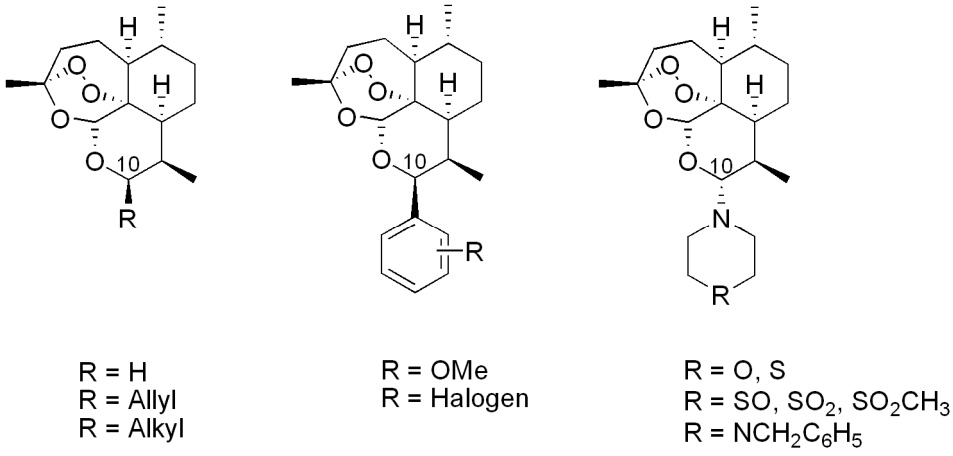


Abbildung 26 C10-Carba- und C10-Arylanaloga von Artemisinin und C10-Alkylaminoartemisinine (Artemisone).

Posner et al. entwickelten eine fünfstufige Synthese zur Darstellung verschiedener stabiler C10-Carbaartemisinindimere.[69],[70] Diese zeigen nicht nur eine hohe Antimalariaaktivität sondern besitzen auch Antitumor- und Antiproliferationseigenschaften. In Tierversuchen konnte demonstriert werden, dass eine einmalige subkutane Dosis eines der Dimere ausreicht, um mit Malaria infizierte Mäuse zu heilen.[71]

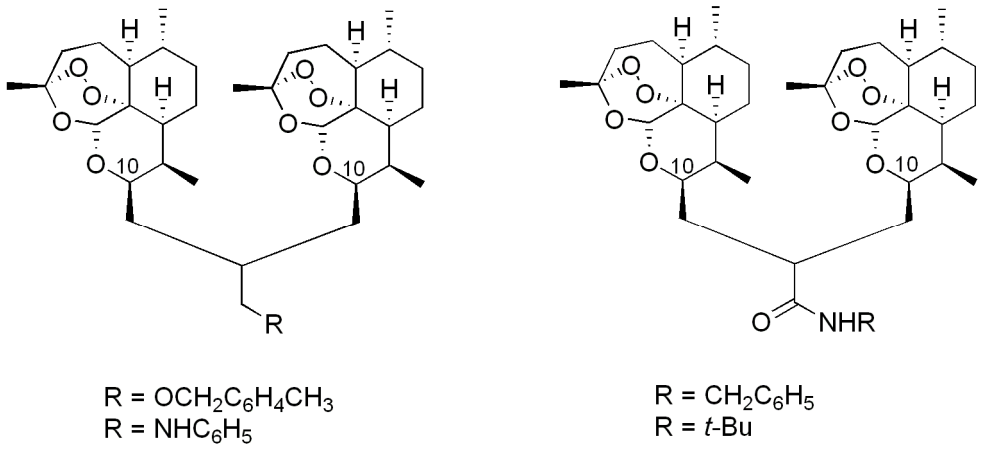


Abbildung 27 C10-Carbaartemisinindimere.

Synthese neuer cyclischer Peroxidverbindungen

Für die Wirkung von Artemisinin ist die Peroxideinheit verantwortlich. Daher wurden verschiedene Konzepte entwickelt, um strukturell einfachere und synthetisch leichter zugängliche Wirkstoffe mit einem Peroxidmotiv als Alternative zum Naturstoff Artemisinin

darzustellen.[72],[73] Als besonders erfolgsversprechend erwiesen sich die Synthese von 1,2,4-Trioxanen (a), Trioxolanen (b) und den erst seit kurzem als Antimalariawirkstoffen bekannten Tetraoxanen (c). Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die wichtigsten Synthesen dieser drei Strukturklassen gegeben.

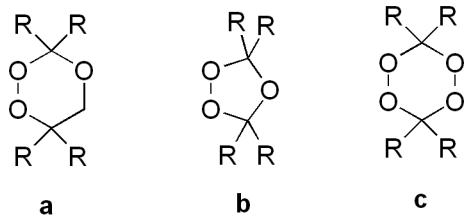


Abbildung 28 Synthetische cyclische Peroxide.

Die älteste Methode zur Synthese von 1,2,4-Trioxanen ist die säurekatalysierte Kondensation von Hydroxyhydroperoxiden mit einer Carbonylverbinung. Diese Route wurde jedoch wenig genutzt, da die Darstellung des Hydroperoxids die Ringöffnung eines Epoxids mit 98 % iger Wasserstoffperoxidlösung vorsah.[74]

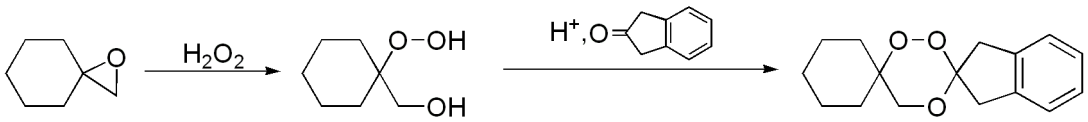


Abbildung 29 Synthese von 1,2,4-Trioxanen mit H_2O_2.

Dussault und Davies gelang durch eine elektrophile Cyclisierung von ungesättigten Hydroperoxid-Acetalen die Synthese von 1,2,4-Trioxanen mit mäßiger Diastereoselektivität.[75] Die Hydroperoxide ließen sich durch Ozonolyse eines Enolethers in Gegenwart eines Allylalkohols darstellen. Eine durch N-Halogensuccinimid vermittelte Cyclisierung der Hydroperoxid-Acetale lieferte ein Gemisch aus 1,2,4-Trioxanen und 1,2,4-Trioxepanen.[76]

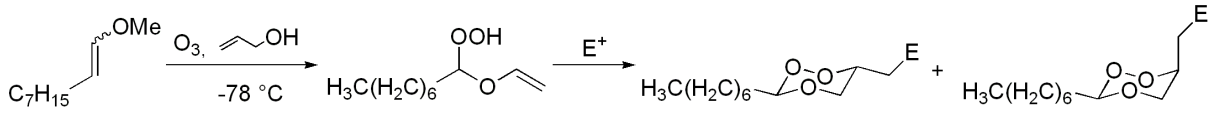


Abbildung 30 Synthese von Trioxanen durch elektrophile Cyclisierung.

Ein alternativer Zugang zu 1,2,4-Trioxanen ist über die Mukaiyama-Hydroperoxysilylierung von Allylalkoholen möglich. Dabei wird zunächst ein Alken mit molekularem Sauerstoff, Triethylsilan und katalytischen Mengen $Co(acac)_2$ regioselektiv zum Triethylsilylperoxid umgesetzt und anschließend mit einer Carbonylverbindung zum Trioxan kondensiert.[77] Ausbeute und Selektivität der Synthese konnten durch Einsatz des leicht zugänglichen Dionat-Cobalt-Katalysators ($Co(thd)_2$) verbessert werden.[78]

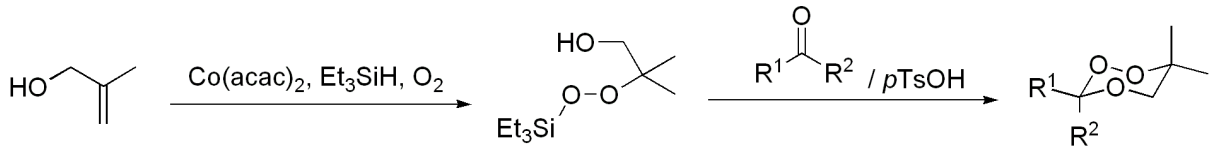


Abbildung 31 Synthese von Trioxanen über eine Mukaiyama-Hydroperoxysilylierung.

Mit dem gleichen Ausgangsmaterial konnten auch durch die Thio-Olefin-Co-Oxidationsmethode (TOCO) Hydroperoxide dargestellt und mit Carbonylverbindungen zum 1,2,4-Trioxan kondensiert werden.[79]

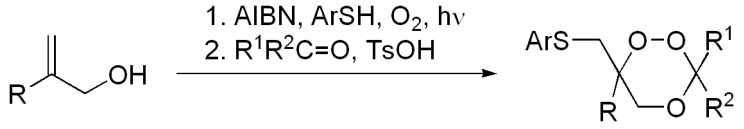


Abbildung 32 Synthese von Trioxanen durch Thio-Olefin-Co-Oxidation (TOCO).

Bloodworth et al. nutzen eine Cyclooxomercurierung zur Darstellung von 1,2,4-Trioxanen[80]. Dazu wurden zunächst durch eine En-Reaktion zugängliche Hydroperoxide mit einer Carbonylverbindung zu einem Hemi-Peroxyacetal umgesetzt. Die Cyclisierung des Acetals mit Quecksilber(II)trifluoroacetat und eine nachfolgende reduktive Demercurierung mit einem Hydridreagenz liefert eine diastereoisomere Mischung der Trioxane.

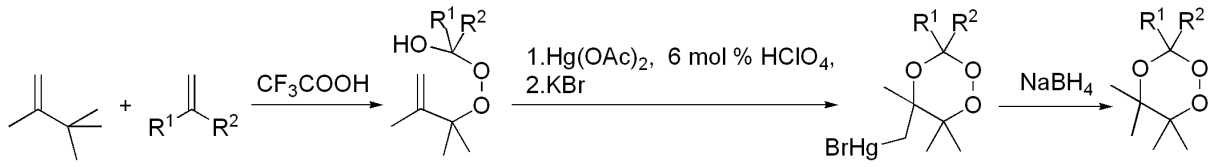


Abbildung 33 Synthese von 1,2,4-Trioxanen durch Cyclooxomercurierung.

Jefferson et al. entwickelten eine zweistufige Synthese zur Darstellung von *cis*-verknüpften Cyclopenta-1,2,4-Trioxanen.[81] Ein 1,4-Diarylcyclopenta-1,3-dien wird hierzu mit Singulettsauerstoff zum Endoperoxid photooxygeniert und *in situ* mit Cyclopentanon und katalytischen Mengen Trimethylsilyltrifluoromethansulfonat zum Trioxan kondensiert.

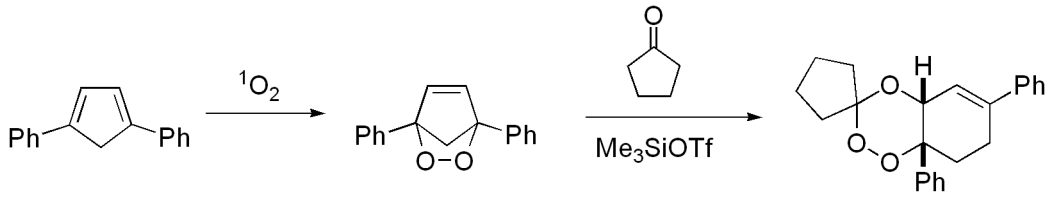


Abbildung 34 Synthese von *cis*-verknüpften Cyclopenteno-1,2,4-trioxanen.

Die Kondensation von *β*-Hydroxy-Hydroperoxiden mit Carbonylverbindungen bietet einen Zugang zu einer großen Vielfalt von 1,2,4-Trioxanen.[82],[83] Die Synthese der Hydroperoxide ist durch farbstoffsensibilisierte Photooxygenierung von leicht zugänglichen Allylakoholen möglich. Insbesondere spirocyclisch mit Adamantan verknüpfte Trioxane zeigen eine sehr hohe Aktitviät gegen *P. falciparum*.[82]

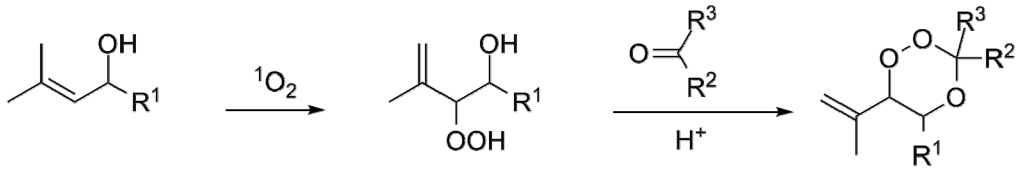


Abbildung 35 Synthese von 1,2,4-Trioxanen durch Photooxygenierung von Allylalkoholen.

Eine von Wu et al. vorgestellte Methode ermöglicht den Zugang zu überbrückten 1,2,4-Trioxanen. Schlüsselschritt der Synthese ist die Reaktion eines *γ*-Hydroxyketons mit dem H_2O_2-Harnstoff-Komplex zum Hydroperoxid-Hemiketal. Eine anschließende intramolekulare Kondensationsreaktion liefert das überbrückte Trioxan mit hoher Stereoselektivität.[84],[85]

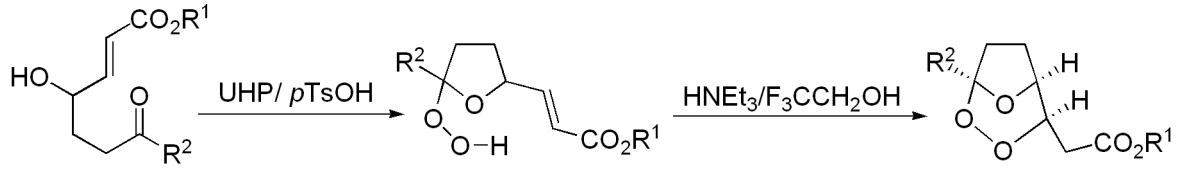


Abbildung 36 Synthese von überbrückten 1,2,4-Trioxanen (UHP = H_2O_2-Harnstoff-Komplex).

Die Griesbaum-Coozonolyse ist eine Methode zur Darstellung von antimalariaaktiven 1,2,4-Trioxolanen aus O-Methyloximen und Carbonylverbindungen in Gegenwart von Ozon.[86] Vennerstrom konnte zeigen, dass Trioxolane mit einem Cyclohexan- und einem Adamantanrest gegen *P. falciparum* wirksam sind, wohingegen die sehr ähnlichen Bis-Cyclohexan- und Bis-Adamantanverbindungen keine Wirkung zeigen.[87]

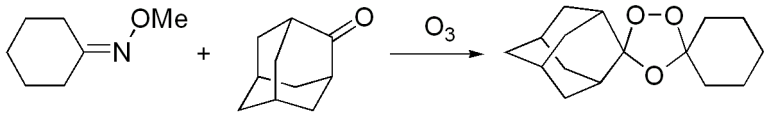


Abbildung 37 Synthese von 1,2,4-Trioxolanen.

Stabile Dispiro-1,2,4,5-Tetraoxane können in einer zweistufigen Synthese dargestellt werden.[88] In einer biphasischen Reaktion wird zunächst Piperidon mit einem Thionylchlorid zum Thionylpiperidon umgesetzt. Das Tetraoxan wird durch anschließende Behandlung mit Adamantanon, Wasserstoffperoxid und Methyltrioxorhenium (VII) (MTO) erhalten.

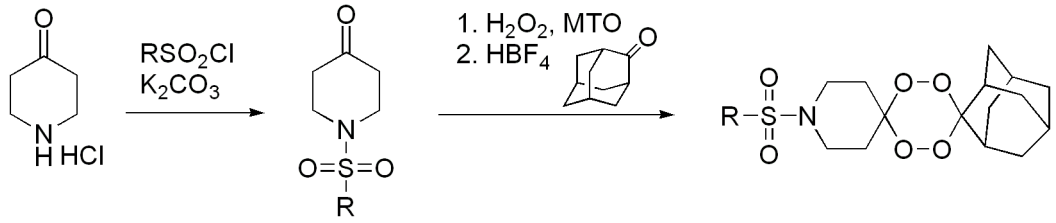


Abbildung 38 Synthese von Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanen (MTO = Methyltrioxorhenium (VII)).

Duale Systeme

In Anlehnung an die Artemisinin-Kombinationstherapie entwickelten Meunier et al. eine Methode zur Synthese chimärer Wirkstoffe, um Resistenzbildungen zu verhindern.[89],[90] Durch die reduktive Kupplung eines Trioxans mit einem Aminochinolin werden die für die Wirksamkeit von Artemisinin und Chloroquin verantwortlichen Strukturen in den sogenannten Trioxaquinen vereint.

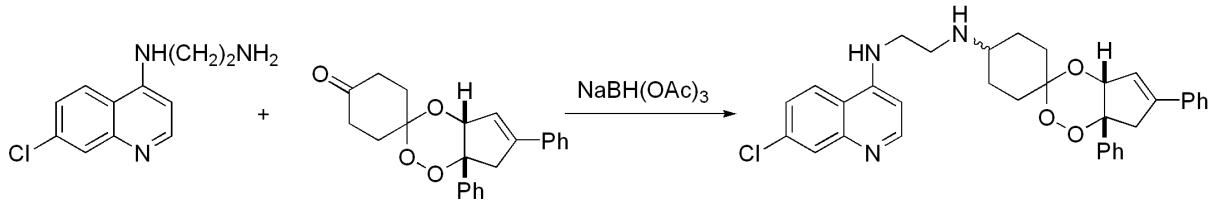


Abbildung 39 Synthese von Trioxaquinen.

Der Chinolinanteil soll das Eindringen in die infizierten Erythrozyten erleichtern, indem er an freies Häm bindet, während der Trioxanrest als Alkylierungsreagenz agieren soll. *In vivo* Tests des Produktes zeigten eine mit Artesunat vergleichbare Wirksamkeit gegen chlororquin-resistente Stämme von *Plasmodium falciparum*.[91] Auch die Kupplung von Aminochinolinen mit einfach zugänglichen spirocyclischen Trioxanen konnte erfolgreich durchgeführt werden.[92].

2 Aufgabenstellung

Es ist bekannt, dass die Peroxidgruppierung des Naturstoffs Artemisinin für die hohe Aktivität gegen Malaria verantwortlich ist. Um verbesserte Eigenschaften des Wirkstoffes zu erhalten, wurden in den letzten Jahrzehnten drei synthetische Konzepte verfolgt:

- Modifikation von natürlichem Artemisinin
- Synthese neuer cyclischer Peroxidverbindungen
- Synthese von „dualen Systemen“ aus Trioxanen und potentiellen pharmakologisch aktiven Verbindungen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen diese Konzepte zur Synthese von neuen malariaaktiven Verbindungen verfolgt werden.

In den letzten Jahren wurde in unserem Arbeitskreis die Darstellung verschiedener 1,2,4-Trioxane untersucht. Im ersten Teil der Arbeit soll diese Syntheseroute weiterentwickelt werden, um den Zugang zu komplexeren, bicyclische Peroxidverbindungen zu ermöglichen. Schlüsselschritt der Synthese soll die Photooxygenierung eines Bishomoallylakohols zum korrespondierenden Hydroperoxid sein, das durch Umsetzung mit einem Orthoester zum bicyclischen Perorthoester mit Trioxanmotiv kondensiert werden soll.

Im zweiten Teil der Arbeit soll eine Synthese von neuen dualen Systemen entwickelt werden, die sich aus einem natürlich vorkommenden Artemisiawirkstoff und einer synthetisch zugänglichen cyclischen Peroxidverbindung (1,2,4-Trioxan, Endoperoxid und bicyclische Perorthoester) zusammensetzten. Die Syntheseroute beinhaltet in jedem Fall auch eine Modifikation des Naturstoffs Artemisinin, um eine Verknüpfung zum dualen System zu ermöglichen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese von bicyclischen Trioxanen mit Perorthoestermotiv

In den letzten Jahren wurde in unserem Arbeitskreis ein einfacher Zugang zu 1,2,4-Trioxanen entwickelt. Die zweistufige Synthese beinhaltet als Schlüsselschritt die Photooxygenierung eines Allylalkohols **1**, gefolgt von einer Lewis-Säure katalysierten Peroxyacetalisierung mit einer Carbonylverbindung. Auf diesem Wege konnten einige Verbindungen mit hohen *in-vitro* Aktivitäten gegen *Plasmodium falciparum* dargestellt werden.

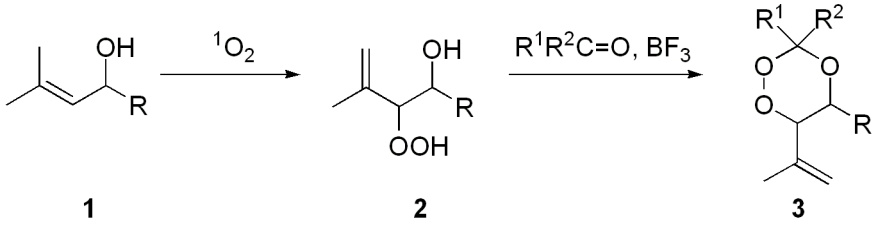


Abbildung 40 Synthese von monocyclischen 1,2,4-Trioxanen.

Dieser Syntheseweg konnte auf komplexere Zielmoleküle ausgedehnt werden, so dass auch das bicyclische Peroxide **B** mit der 1,2,4-Trioxan-Struktur zugänglich wird. Der Bicyclus **A** entspricht der zentralen Trioxanstruktur des Artemisinins.

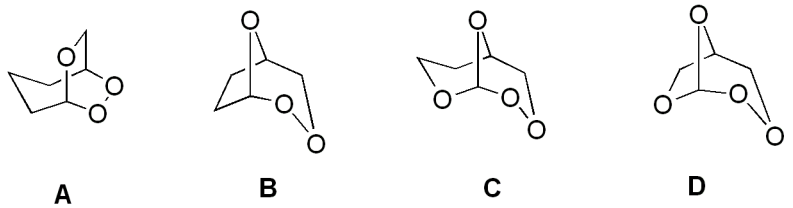


Abbildung 41 Zentrale bicyclische Struktur des Artemsinins (**A**) und davon abgeleitete Zielstrukturen (**B-D**).

Ein Zugang zu den verwandten Bicyclen **C** und **D**, die ein Perorthoestermotiv enthalten, ist in der Literatur nicht bekannt. Die retrosynthetische Analyse von **C** und **D**, unter Berücksichtigung der bekannten Methoden zur Synthese von 1,2,4-Trioxanen und dem Bicyclus **B**, führt zu dem Hyxdroperoxid-Diol **4**, welches durch Photooxygenierung des Bishomoallylalkols **5** erhalten werden kann.

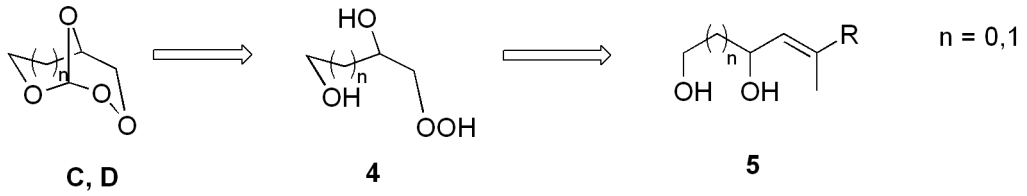


Abbildung 42 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von bicyclischen Perorthoestern.

3.1.1 Substratsynthese

3.1.1.1 Synthese von 1,3-Diolen

Verschiedene 1,3-Diole sind durch Aldoladdition und nachfolgende Reduktion zugänglich.

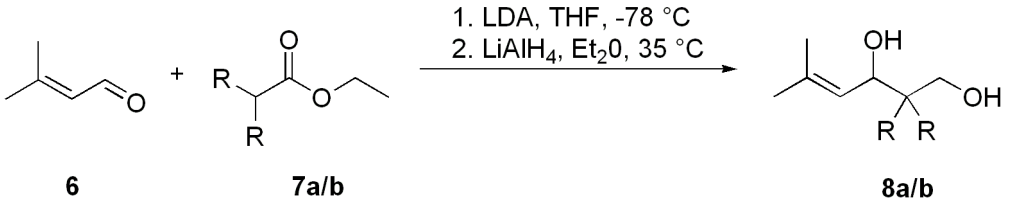


Abbildung 43 Aldoladdition und Reduktion zur Synthese von Bishomoallylalkoholen.

Zunächst wurden Methylcrotonaldehyd **6** und ein Ester (**7a/b**) mit LDA zu einem *β*-Hydroxyester umgesetzt. Dieser konnte ohne weitere Aufarbeitung mit $LiAlH_4$ zum 1,3-Diol reduziert werden. Die Produkte ließen sich als racemische Mischung in mäßigen Ausbeuten isolieren.

Tabelle 2 Ausbeuten der Synthese von Bishomoallylalkohol **8a** und **8b**.

	R =	**Ausbeute [%]**
8a	H	44
8b	Me	29

Anstelle eines Esters können auch Ketone in der Aldolreaktion mit Methylcrotonaldehyd eingesetzt werden. Die dadurch zugänglichen *β*-Hydroxyketone bilden jedoch bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ ein nicht-trennbares Diastereoisomerengemisch, bei dem jeweils die Hälfte der Hydroxygruppen des Diols *syn*- bzw. *anti*-konfiguriert sind. Auch literaturbekannte Methoden, die eine stereoselektive Reduktion bei vielen *β*-Hydroxyketonen ermöglichen,

liefern ein Diastereoisomerengemisch des Produktes, so dass sich diese Verbindungen nicht als Substrate für die Photooxygenierung eignen.

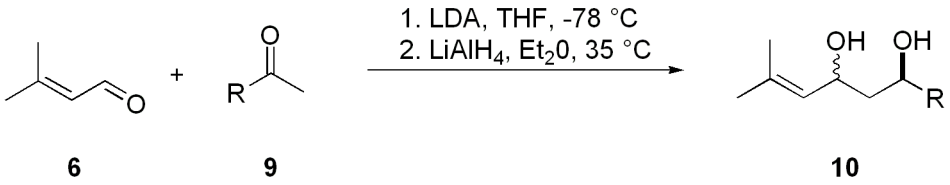


Abbildung 44 Aldoladdition und Reduktion zur Synthese von Bishomoallylalkoholen.

Eine alternative Synthese von 1,3-Diolen ist möglich, wenn die Aldoladdition nicht mit Methylcrotonaldehyd, sondern mit einem arylsubstituierten *α,β*-ungesättigten Aldehyd **15** durchgeführt wird. Diese sind in einer dreistufigen Synthese zugänglich, bei der zunächst ein Arylmethylketon **11** mit Triethylphosphonoacetat **12** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum *α,β*-ungesättigten Ester **13** umgesetzt wurde. Die Bildung der C=C-Doppelbindung ist bei dieser Reaktion *E*-selektiv.

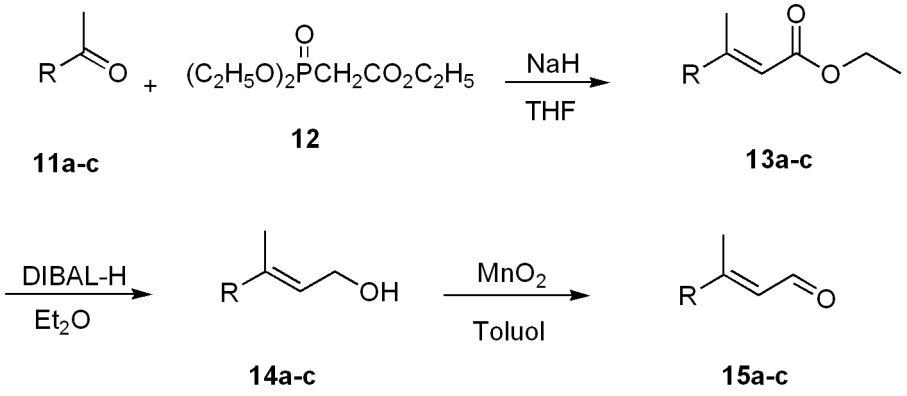


Abbildung 45 Synthese der arylsubstituierten *α,β*-ungesättigen Aldehyden **15a-c**.

Durch säulenchromatographische Aufarbeitung der Produkte konnten die in geringem Umfang gebildeten *Z*-konfigurierten Isomere abgetrennt werden. Die anschließende Reduktion des Esters zum Alkohol, gefolgt von einer Oxidation zum Aldehyd, lieferte die arylsubstituierten *α,β*-ungesättigten Aldehyde **15a-c** in guten Ausbeuten.

Tabelle 3 Ausbeuten der verschiedenen Aldehyde (Ausbeute über drei Stufen).

	R =	**Ausbeute [%]**
15a	Ph	31
15b	4-MeOPh	52
15c	*β*-Naphthyl	37

Die Aldehyde **15a-c** konnten dann in einer Aldolreaktion zu den *β*-Hydroxyestern **16a**, **16b** und **16c** umgesetzt werden. Die Reduktion der Aldole mit $LiAlH_4$ lieferte die 1,3-Diole nur in schlechten Ausbeuten. Ein deutlich besseres Ergebnis wurde erzielt, wenn nach einem Protokoll von Hoberg et al. stattdessen $NaBH_4$ und Iod als Reduktionsmittel verwendet wurden.[93]

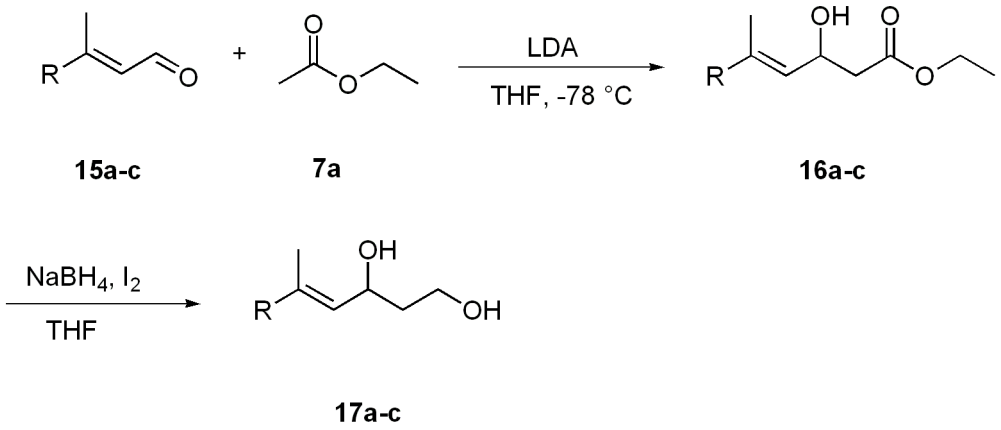


Abbildung 46 Aldolreaktion und Reduktion zur Synthese von Bishomoallylalkoholen **17a-c**.

Die Reduktion lieferte die arylsubstituierten Bishomoallylalkohole in mäßigen bis guten Ausbeuten als racemische Mischungen.

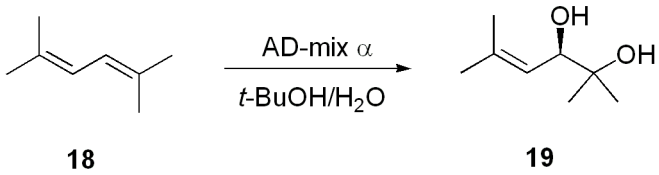
Tabelle 4 Ausbeuten der arylsubstituierten 1,3-Diole (Ausbeute über zwei Stufen).

	R =	**Ausbeute [%]**
17a	Ph	36
17b	4-MeOPh	74
17c	*β*-Naphthyl	28

3.1.1.2 Synthese von 1,2-Diolen

Einen eleganten Zugang zu enantiomerenreinen 1,2-Diolen bietet die katalytische asymmetrische Dihydroxylierung (AD) von Olefinen nach Sharpless.[94] Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Methode auch für die Monohydroxylierung von Dienen geeignet ist.[95] Je nachdem, welche Konfiguration im Produkt angestrebt ist, kann als Reagenz der kommerziell erhältliche AD-mix α oder der AD-mix β für die Reaktion eingesetzt werden. Die stereoselektive Kontrolle der Reaktion wird durch die chiralen Phthalazin- (AD-mix α) und Pyrimidin- (AD-mix β) Liganden ermöglicht. Als eigentliches Bishydroxylierungsreagenz ist in beiden Mischungen $K_2OsO_2(OH)_2$ und das Co-Oxidanz $K_3Fe(CN)_6$ enthalten.

Ein für die Photooxygenierung geeignetes Substrat ist das ungesättigte Diol **19**, das durch Sharpless-Bishyroxylierung von 2,5-Tetradimethylhexadien **18** mit AD-mix α in hohen Ausbeuten und hohem Enantiomerenüberschuss (93 % ee) isoliert werden kann.[96]



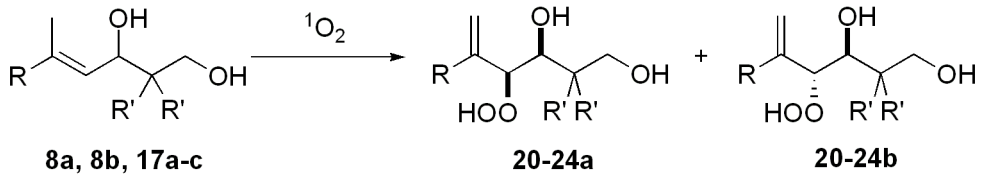
18 **19**

Abbildung 47 Sharpless-Bishydroxylierung.

Weitere für die Photooxygenierung geeignete Substrate können mit dieser Synthese jedoch nicht dargestellt werden. Bei asymmetrisch substituierten Dienen findet die Bishydroxylierung bevorzugt an der elektronenreicheren Doppelbindung statt. Für die En-Reaktion ist aber immer mindestens ein allylständiges Wasserstoffatom notwendig, um die Wasserstoffabstraktion des Singulettsauerstoffs zu ermöglichen.

3.1.2 Photooxygenierungsexperimente

Die Photooxygenierungen der Bishomoallylalkohole wurden mit TPP als Sensibilisator bei 10 °C in CCl_4 durchgeführt und lieferten die korrespondierenden Hydroperoxid-Diole **20-25** mit hohen Diasteroselektivitäten und Ausbeuten.



8a, 8b, 17a-c **20-24a** **20-24b**

Abbildung 48 Photooxygenierung von Bishomoallylalkoholen **8a**, **8b** und **17a-c**.

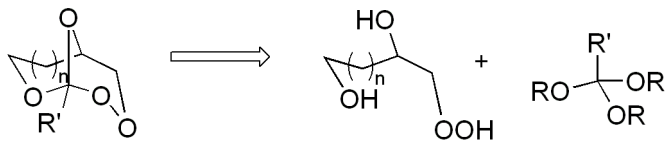
Das Reaktionsgemisch konnte nach Entfernen des Lösungsmittels nach der Belichtung ohne weitere Aufarbeitung für die Peroxyacetalisierung eingesetzt werden. Eine ausführliche Diskussion der verschiedenen Photooxygenierungsreaktionen findet sich in Kapitel 3.3. Zur Übersicht ist nachfolgend nur eine Tabelle mit den Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnissen der Photooxygenierungen aufgeführt.

Tabelle 5 Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnisse der Photooxygenierung von Bishomoallylalkoholen (* = 1,2-Diol).

	R	**R‘**	**Ausbeute [%]**	**d.r.**
20	Me	H	94	83:17
21	Me	Me	100	94:6
22	Ph	H	100	100
23	4-MeOPh	H	37	95:5
24	β -Naphthyl	H	40	100
25*	Me	Me	83	87:13

3.1.3 Trioxansynthese

Die Lewis-Säure katalysierte Peroxyacetalisierung von β-Hydroxy-Hydroperoxiden wurde bereits ausgiebig untersucht und ermöglicht den Zugang zu verschiedenen mono- und bicyclischen 1,2,4-Trioxanen. Dieses Konzept wurde auf die Synthese von bicyclischen Perorthoestern mit einer 1,2,4-Trioxanstruktur übertragen. Für die Kondensation wird statt einer Carbonylverbindung ein Orthoester in Dichlormethan eingesetzt.



4 **5** **26**

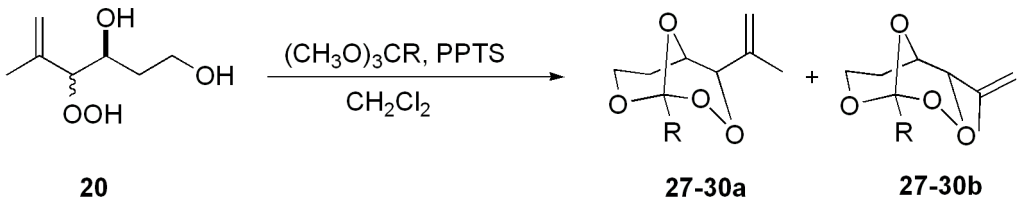
Abbildung 49 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von bicyclischen Perorthoestern.

Die besten Ergebnisse lieferte die Peroxyacetalisierung, wenn Pyridinium-*p*-Toluolsulfonsäure (PPTS) in katalytischen Mengen zugefügt wurde. Da für die Synthese racemische Substrate eingesetzt wurden, liegen die bicyclischen Trioxane auch als Racemat vor. Eine Ausnahme davon stellen die Trioxane dar, die aus den enantiomerenreinen 1,2-Diolen synthetisiert wurden.

Die Aktivität einiger bicyclischer Perorthoester gegen den Erreger *P. falciparum* wurde in *in-vitro*-Test bereits getestet. Bisher zeigen die Verbindungen nur moderate Wirksamkeiten gegen den Erreger. Alle Testergebnisse befinden sich im Anhang 3.

3.1.3.1 Synthese von bicyclischen Perorthoestern aus 1,3-Diolen

Die Peroxyacetalisierung von Hydroperoxid-Diol **20** mit verschiedenen Perorthoestern lieferte die bicyclischen 1,2,4-Trioxan **27-30** in moderaten Ausbeuten und in einem hohen Diastereoisomerenverhältnis. Das Haupdiastereoisomer der Reaktion ist *exo*-konfiguriert. Bei der Kondensation mit Triethylisopropylat konnten die gebildeten Diastereoisomere säulenchromatographisch getrennt werden. Die Peroxyacetalisierung von **20** mit Trimethylisobutyrat lieferte ausschließlich das bevorzugte *exo*-konfigurierte Diastereoisomer.



20 **27-30a** **27-30b**

Abbildung 50 Peroxyacetalisierung.

Die Bildung der Bicyclen wurde durch die Analyse der ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR- und IR-Spektren bestätigt. Im IR-Spektrum wurde keine freie Hydroxygruppe beobachtet. Stattdessen traten Banden für die C-O-Schwingungen bei 1113 cm^{-1} und 1062 cm^{-1} auf.

Repräsentativ für diese bicyclischen Perorthoester werden hier die NMR-Spektren der diastereoisomerenrein isolierten Verbindung **29** gezeigt und erläutert. Die 2-Propenylgruppe besitzt zwei olefinische Wasserstoffatome, die im ^{1}H-NMR-Spektrum eine chemische Verschiebung von 5.08 und 5.17 ppm zeigen. Die Wasserstoffatome an C9 und C10 sind diastereotop und besitzen daher unterschiedliche chemische Verschiebungen. Die Wasserstoffatome an C9 bilden Multipletts und befinden sich bei 1.74 und 2.45 ppm. Die zum Sauerstoffatom benachbarten diastereotopen Wasserstoffatome an C10 zeigen Multipletts bei 3.89 und 4.62 ppm. Das Wasserstoffatom am Peroxykohlenstoff C6 wird in Form eines

Singuletts bei 4.36 ppm beobachtet, während das vicinale Wasserstoffatom an C5 eine chemische Verschiebung von 4.24 ppm besitzt und als Dublett mit einer Kopplungskonstante J = 6.6 Hz aufspaltet (Abb. 51).

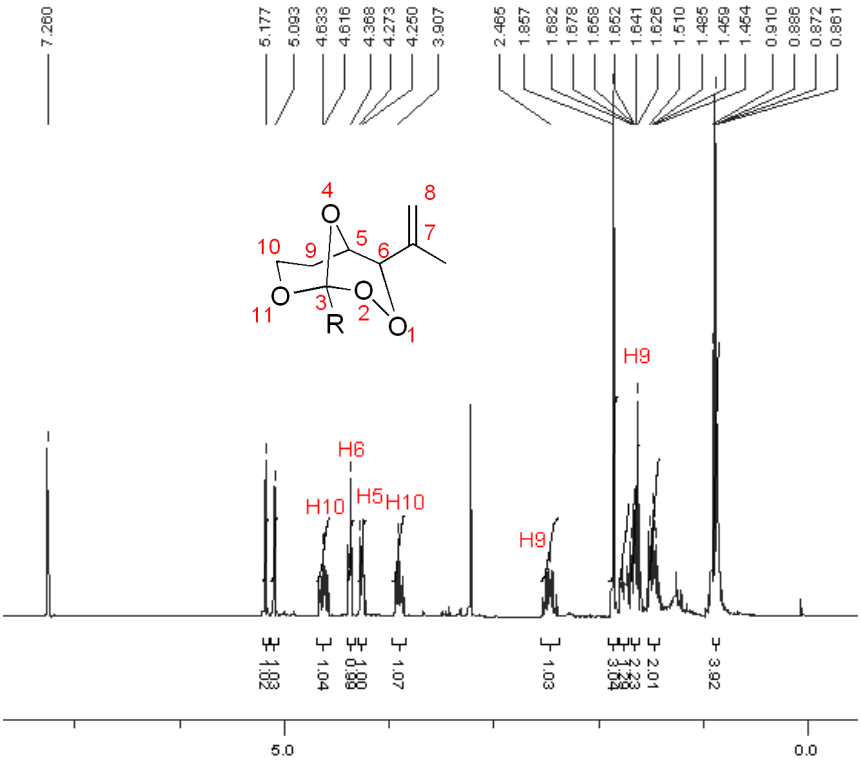


Abbildung 51 ^{1}H-NMR-Spektrum vom diastereoisomerenrein isolierten Perorthoester **29a** (300 MHz, $CDCl_3$, R= $CH_2CH_2CH_3$).

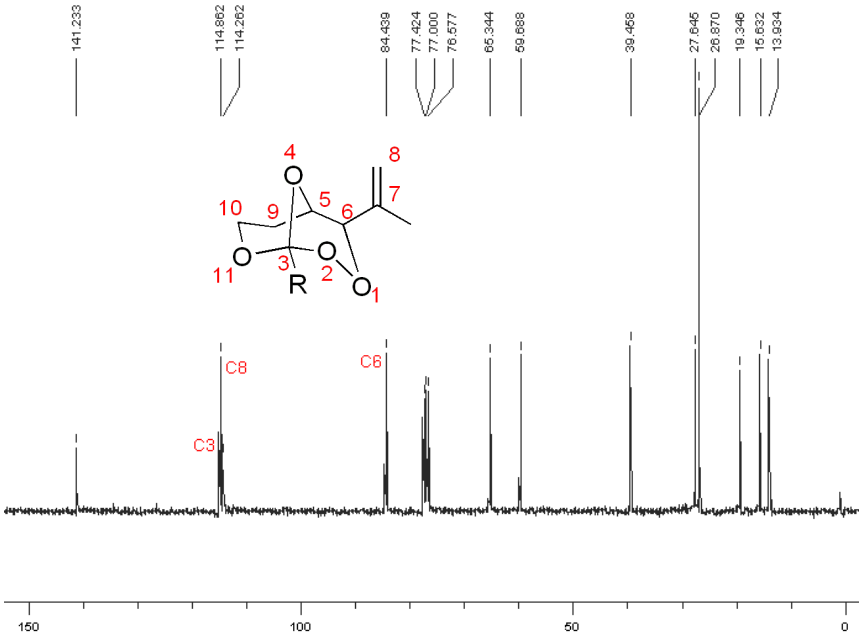


Abbildung 52 ^{13}C-NMR-Spektrum vom diastereoisomerenrein isolierten Perorthoester **29a** (75 MHz, $CDCl_3$).

Da alle bicyclischen Perorthoester als Öle isoliert wurden, konnte die Struktur der Verbindungen nicht röntgenographisch nachgewiesen werden. Die Bildung des Bicyclus konnte jedoch durch Long-range-NMR-Experimente bestätigt werden. Die $^{3}J_{CH}$-Kopplung des Perorthoesterkohlenstoffs C3 mit den Wasserstoffatomen H10 und H5 zeigt, dass eine Peroxyacetalisierung des Orthoesters zum Bicyclus stattgefunden hat.

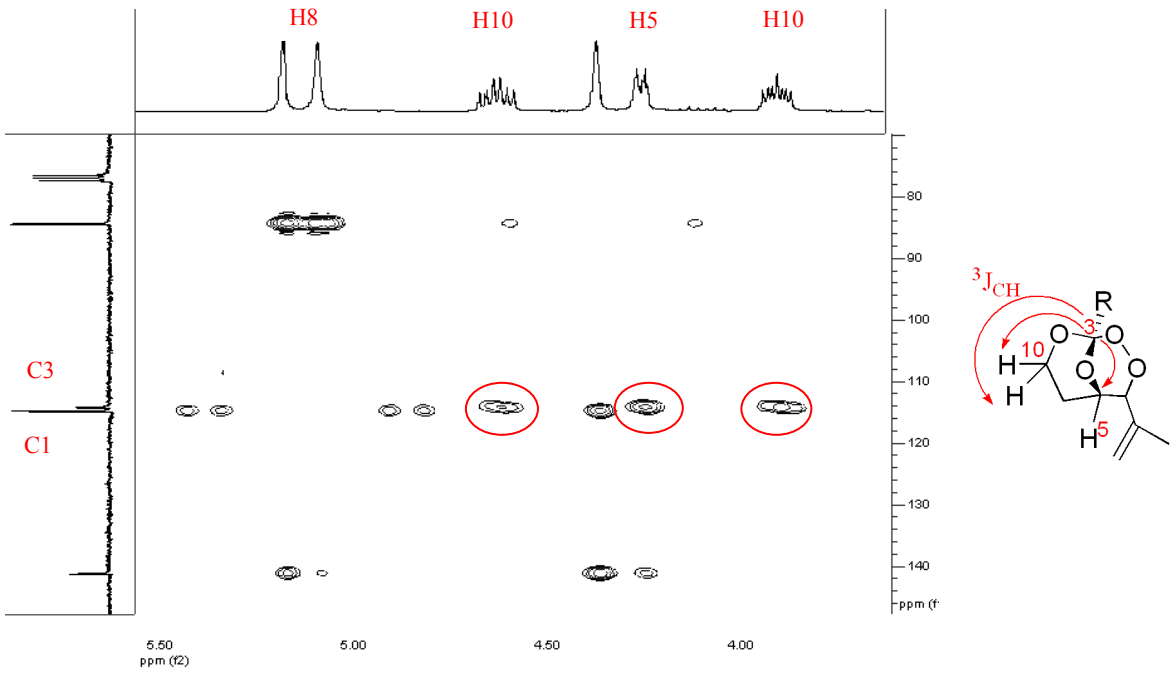


Abbildung 53 HMBC-NMR-Spektrum von Trioxan **29** (die markierten Signale zeigen die relevanten $^{3}J_{CH}$-Kopplungen).

Die chemischen Verschiebungen von charakteristischen Signalen der Bicyclen **27-30** im ^{1}H-NMR sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6 Ausbeuten, Diastereoisomerenverhältnisse und charakteristische chemische Verschiebungen im ^{1}H-NMR der bicyclischen Perorthoester **27-30**.

	R =	**Ausbeute [%]**	**d.r**	**^{1}H-NMR [ppm]**	
				CHO	**CHOO**
27a	Me	24	91:9	4.26	4.35
27b				4.26	5.00
28a	Et	26	-	4.26	4.38
28b				4.21	5.13
29a	*n*Pr	35	100	4.24	4.36
30a	Ph	30	95:5	4.52	4.43

Da es möglich war, die Diastereoisomere **28a** und **28b** chromatographisch zu trennen, konnte zudem eine genaue Analyse des Minderdiastereoisomeren **28b** durchgeführt werden. Das Peroxywasserstoffatom an C6 wird im ^{1}H-NMR-Spektrum durch das Signal eines olefinischen Wasserstoffs der Isopropylengruppe bei 5.13 ppm verdeckt. Neben der Integration des Signals konnte durch $^{1}J_{CH}$ und $^{3}J_{CH}$-Kopplung eindeutig sichergestellt werden, dass es sich hierbei eindeutig um das Signal des Wasserstoffatoms an C6 handelt.

Auffällig ist der signifikante Unterschied der chemischen Verschiebung des Wasserstoffatoms an C6 im ^{1}H-NMR-Spektrum, der bei den Diastereoisomeren beobachtet wurde. H6 des Hauptdiastereoisomers befindet sich in der *endo*-Position und kann daher nicht mit den freien Elektronenpaaren des Brückensauerstoffs wechselwirken. Bei dem Minderdiastereoisomer ist das Wasserstoffatom an C6 in die gleiche Richtung wie die Sauerstoffbrücke orientiert. Die freien Elektronenpaare des Sauerstoffs entschirmen dieses Wasserstoffatom, so dass das Signal im ^{1}H-NMR-Spektrum im Vergleich zum Hauptdiastereoisomer stark tieffeldverschoben ist (Abb. 54). Alle anderen Wasserstoffatome des Minderdiastereoisomers zeigen nur sehr geringe Abweichungen in der chemischen Verschiebung im Vergleich zum Hauptdiastereoisomer.

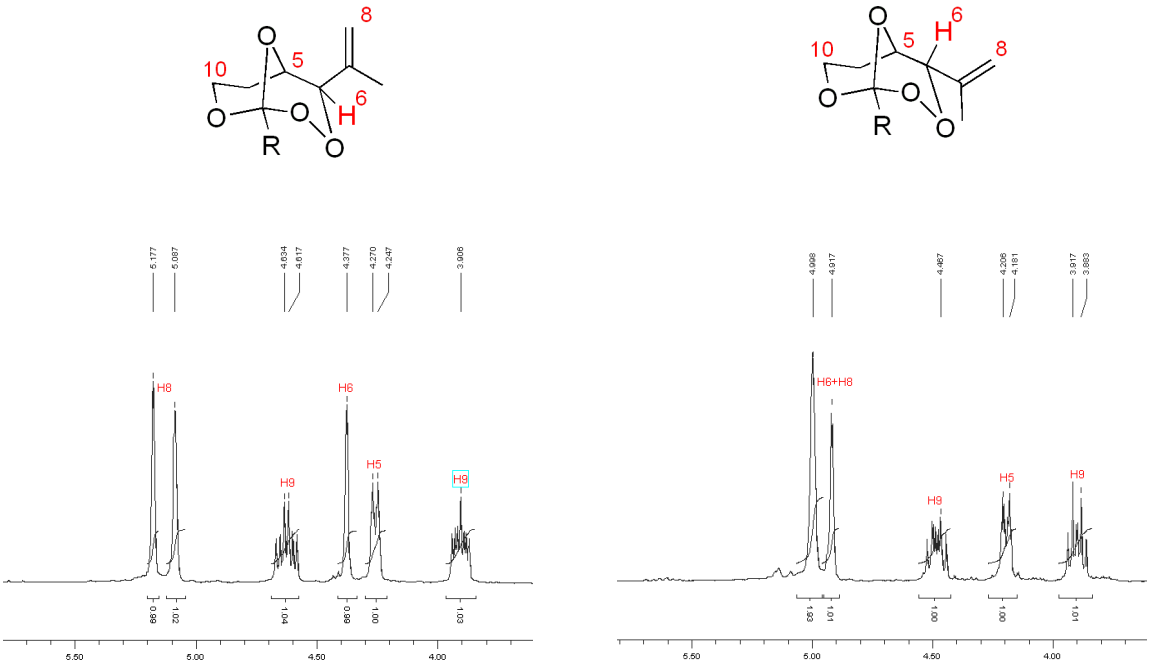
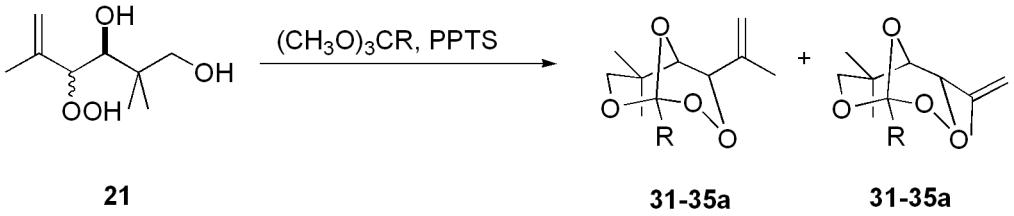


Abbildung 54 Ausschnitt aus den ^{1}H-NMR-Spektren der getrennten Diastereoisomere **28a** (links) und **28b** (rechts, 300 MHz, $CDCl_3$).

3.1.3.2 Synthese von bicyclischen Perorthoestern aus Dimethyl-1,3-Diolen

Auch die PPTS katalysierte Peroxyacetalisierung von **21** mit verschiedenen Orthoestern liefert die gewünschten Bicyclen **31-35** in moderaten Ausbeuten.



21 **31-35a** **31-35a**

Abbildung 55 Peroxyacetalisierungsreaktion.

Alle Trioxane wurden als Gemisch aus nicht trennbaren *exo*- und *endo*-konfigurierten Diastereoisomeren isoliert. Wie bereits im Abschnitt zuvor erläutert, zeigten die Diastereoisomere im ^{1}H-NMR-Spektrum einen signifikanten Unterschied für die chemische Verschiebung von H6. In der nachfolgenden Tabelle sind die Diastereoisomerenverhältnisse und charakteristische chemische Verschiebungen der verschiedenen Trioxanderivate aufgeführt.

Tabelle 7 Ausbeuten, Diastereoisomerenverhätlnisse und charakteristische chemische Verschiebungen im ^{1}H-NMR der bicyclischen Perorthoester **31-35**.

	R =	**Ausbeute [%]**	**d.r**	**^{1}H-NMR [ppm]**	
				CHO	**CHOO**
31a	H	28	92:8	3.59	4.69
31b				3.72	4.92
32a	Me	28	85:15	3.60	4.60
32b				3.74	5.09
33a	Et	20	87:13	3.60	4.64
33b				3.75	5.12
34a	*n*Pr	26	89:11	3.59	4.64
34b				3.75	5.08
35a	$(CH_2)_2CH_2Br$	24	82:18	3.61	4.66
35b				3.75	5.08

Es war zudem möglich, die Peroxyacetalisierung mit einem Brom-substituierten Orthoester durchzuführen. Der isolierte bicyclische Perorthoester **35** war jedoch sehr instabil und zersetzte sich schon nach wenigen Tagen vollständig.

Für die Kondensation konnte anstelle eines Orthoesters weiterhin Tetraethylorthocarbonat eingesetzt werden, so dass durch die Peroxyacetalisierung des Hydroperoxid-Diols **21** das bicyclische Perorthocarbonat **36** zugänglich war.

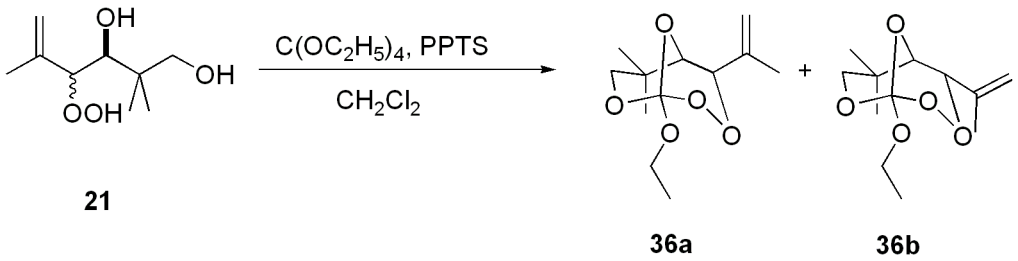


Abbildung 56 Peroxyacetalisierung mit Tetraethylorthocarbonat.

Das Perorthocarbonat wurde als Diastereoisomerengemisch (d.r. 93:7) nur in 16 % Ausbeute isoliert und zersetzte sich innerhalb weniger Tage. Nachfolgend sind das ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektrum der Verbindung direkt nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung abgebildet.

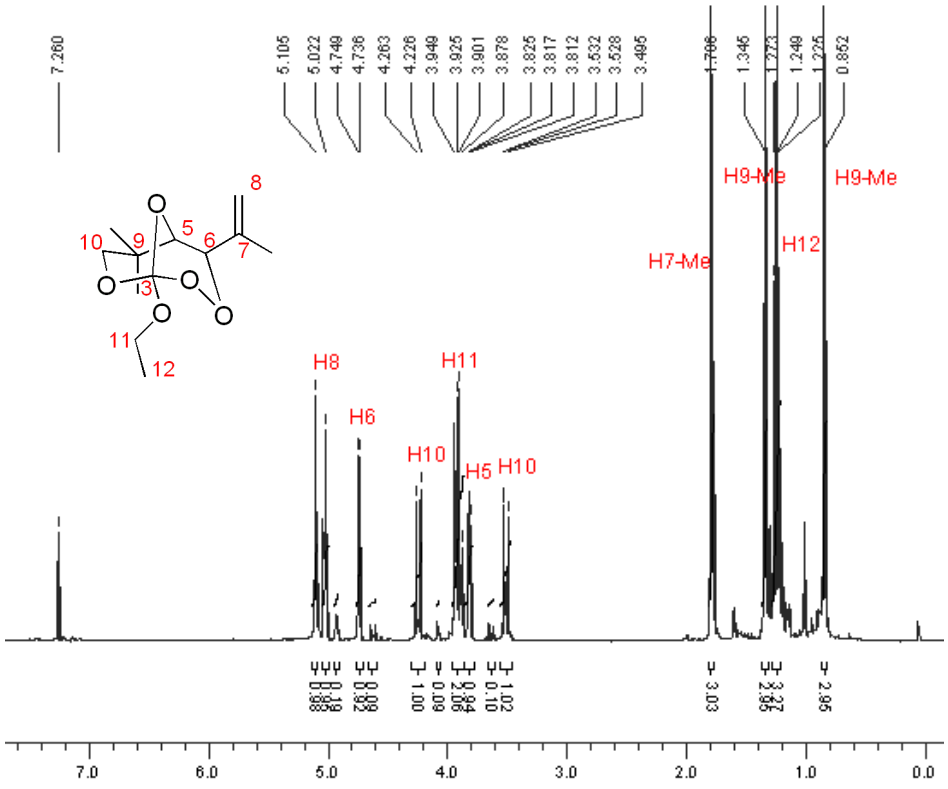


Abbildung 57 ^{1}H-NMR-Spektrum von **36** (300 MHz, $CDCl_3$).

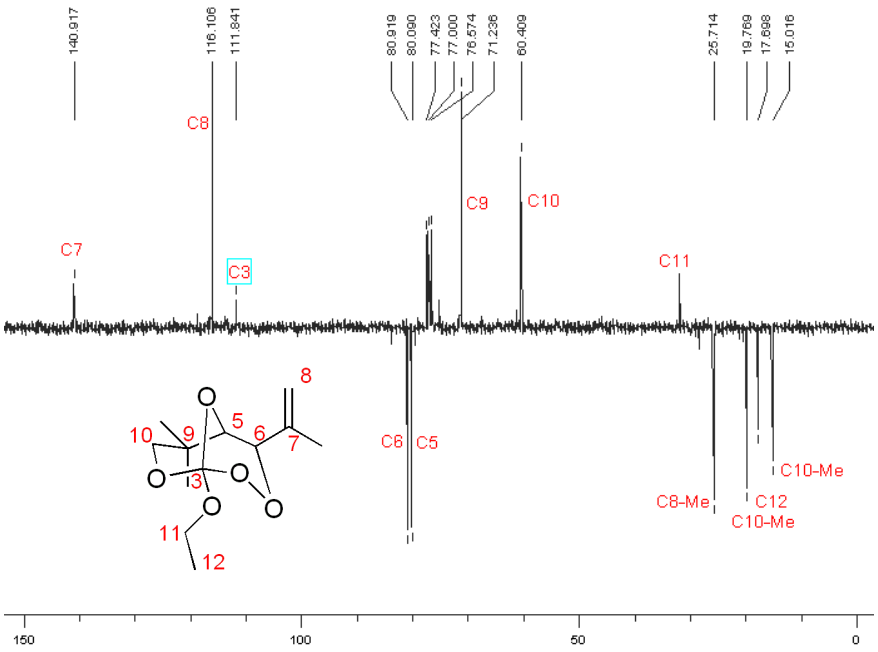
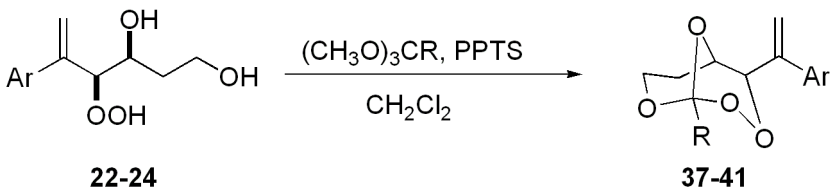


Abbildung 58 ^{13}C-NMR-Spektrum von **36** (75 MHz, $CDCl_3$).

Durch Korrelationsexperimente konnten die Signale eindeutig zugeordnet und über die $^3J_{CH}$-Kopplung die Bildung des Bicyclus bestätigt werden. Wie bei allen anderen bicyclischen Perorthoesten wird auch bei den Diastereoisomeren **36a** und **36b** im ^{1}H-NMR-Spektrum ein signifikanter Unterschied der chemischen Verschiebung von H6 beobachtet (0.21 ppm).

3.1.3.3 Synthese von bicyclischen Perorthoestern aus arylsubstituierten 1,3-Diolen

Die Kondensation der arylsubstituierten Hydroperoxide mit verschiedenen Orthoestern lieferte die gewünschten bicyclischen Trioxane **37-41**.



22-24 **37-41**

Abbildung 59 Peroxyacetalisierungsreaktion.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ausbeuten und charakteristische chemische Verschiebungen der Produkte im ^{1}H-NMR-Spektrum zusammengefasst.

Tabelle 8 Ausbeuten und charakteristische chemische Verschiebungen im ^{1}H-NMR der arylsubstituierten bicyclischen Perorthoester **37-41**.

	R =	Ar	Ausbeute [%]	^{1}H-NMR [ppm]		
				CHO	CHOO	CH_2=
37	Me	Ph	44	4.21	4.95	5.67
38	Et	Ph	21	4.21	4.96	5.64
39	*n*Pr	Ph	28	4.21	4.95	5.64
40	Me	4-MeOPh	9	4.20	4.82	5.57
41	Me	*β*-Naphthyl	20	4.36	5.28	5.55

Im Vergleich zu den Bicyclen mit einem 2-Propenylrest zeigen die arylsubstituierten Trioxane im ^{1}H-NMR-Spektrum eine signifikante chemische Verschiebung der Methylenwasserstoffatome H8 (~ 0.7 ppm) und dem Peroxywasserstoffatom H6 (~ 0.6 ppm). Die Tieffeldverschiebung wird auf das konjugierte System zwischen Aromat und Methylengruppe zurückgeführt, das eine verminderte Abschirmung der Methylenwasserstoffatome bewirkt (Abb. 60).

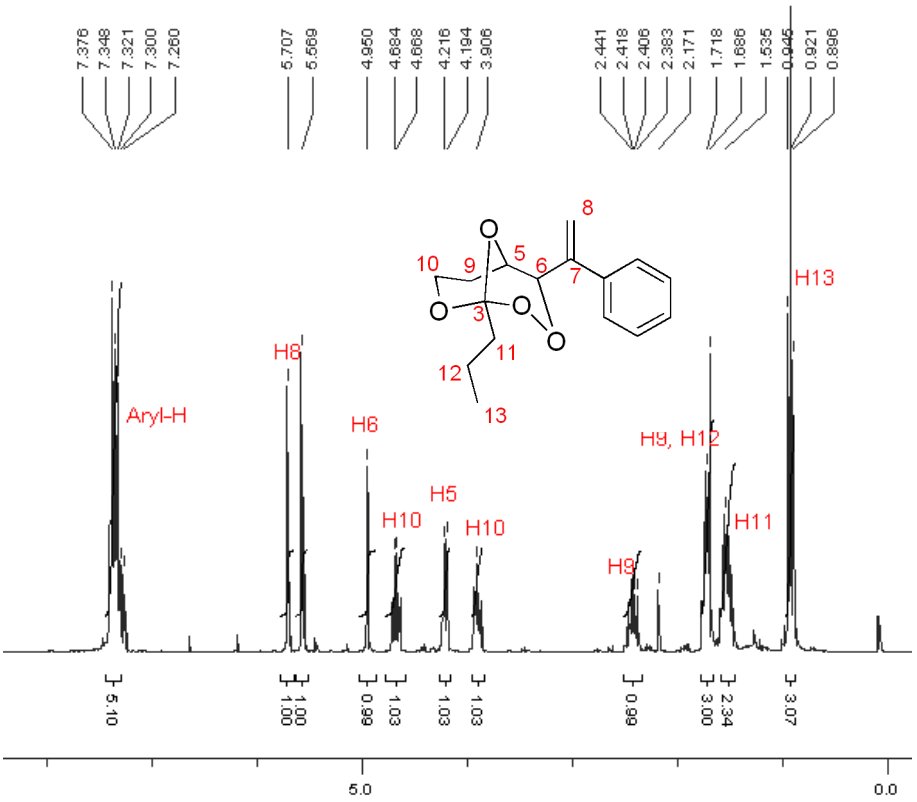
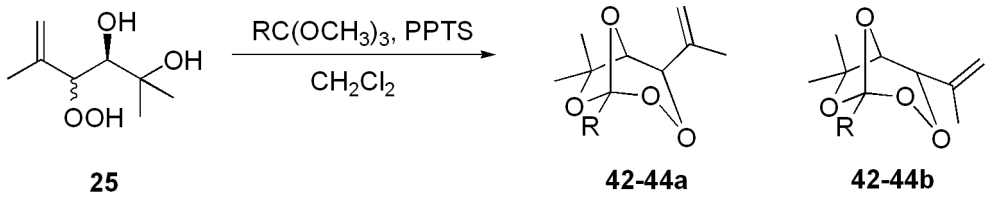


Abbildung 60 ^{1}H-NMR-Spektrum von **39** (300 MHz, $CDCl_3$).

3.1.3.4 Synthese von bicyclsischen Perorthoestern aus 1,2-Diolen

Die PPTS-katalysierte Peroxyacetalisierung des Hydroperoxid-Diols **25** mit verschiedenen Orthoestern lieferte die bicyclischen Perorthoester in moderaten Ausbeuten. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurden die Trioxane **42** und **44** als Diastereoisomerengemisch isoliert, wohingegen Trioxan **43** diastereoisomerenrein erhalten werden konnte.



25 **42-44a** **42-44b**

Abbildung 61 Peroxyacetalisierungsreaktion.

Das Hauptdiastereoisomer besitzt eine *exo*-Konfiguration und wurde bei der Peroxyacetalisierung aus dem *threo*-konfigurierten Hydroperoxid-Diol **25a** gebildet, während das *erythro*-konfigurierte Hydroperoxid-Diol **25b** zum *endo*-konfigurierten Diastereoisomer reagierte.

Tabelle 9 Ausbeuten, Diastereoisomerenverhältnis und charakteristische chemische Verschiebungen im ^{1}H-NMR der bicyclischen Perorthoester **42-44**.

	R =	**Ausbeute [%]**	**d.r**	**^{1}-HNMR [ppm]**	
				CHO	**CHOO**
42a	Me	24	91:9	4.10	4.33
42b				4.14	5.02
43	Et	14	100	4.09	4.34
44a	*n*Pr	19	87:13	4.07	4.33
44b				-	5.02

Wichtige chemische Verschiebungen von Signalen beider Diastereoisomere im ^{1}H-NMR-Spektrum sind in Tabelle 9 aufgelistet. Im ^{13}C-NMR-Spektrum befinden sich das charakteristische Signal des Perorthoesterkohlenstoffs C3 bei 122 ppm und des Peroxykohlenstoffs C6 bei 80.2 ppm.

Nachfolgend ist exemplarisch für diese Bicyclen das HMQC-NMR-Spektrum von **42** abgebildet, mit dem anhand der $^{1}J_{CH}$-Kopplung die Zuordnung der Signale für Haupt- und Minderdiastereoisomere erfolgte (Abb. 62).

Dadurch konnte gezeigt werden, dass das Peroxywasserstoffatom H6‘ des Minderdiastereoisomers im ^{1}H-NMR-Spektrum eine chemische Verschiebung von 5.02 ppm besitzt, während dieses Wasserstoffatom im Haupdiastereoisomer bei 4.33 ppm Resonanz zeigt. Wie bei den zuvor vorgestellten ringerweiterten Bicyclen tritt auch bei den Trioxanen **42-44** der große Unterschied der chemischen Verschiebung des Wasserstoffatoms an C6 zwischen Haupt- und Nebendiastereoisomer auf. H6 ist hier jedoch nicht durch ein olefinisches Wasserstoffatom verdeckt. Das Diastereoisomerenverhältnis der Trioxane konnte daher anhand der Integrale der charakteristischen Signale von H5 und H6 bestimmt werden.

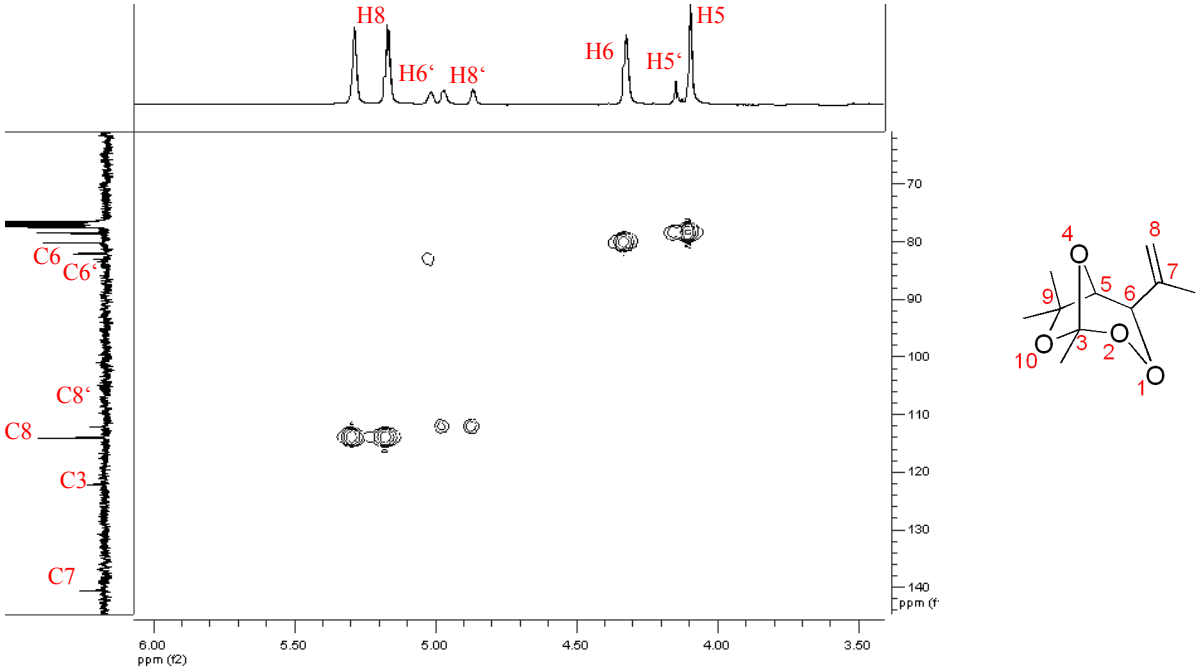


Abbildung 62 HMQC-NMR-Spektrum von **42** (Zahl‘ bezeichnet die Signale des Minderdiastereoisomers).

In einer Publikation von Wu et al. wird beschrieben, dass die relative Konfiguration überbrückter bicyclischer 1,2,4-Trioxane über die $^{3}J_{H5H6}$-Kopplungskonstante bestimmt werden kann, da es über die Karplusgleichung möglich ist, anhand der Kopplungskonstante den Diederwinkel zwischen zwei vicinalen Wasserstoffatomen zu ermitteln.[84] Nach dieser Gleichung treten besonders große Kopplungskonstanten bei Diederwinkeln von 0 ° und 180 ° auf, während bei einem Winkel von 90 ° zwischen zwei vicinalen Wasserstoffatomen der Wert der Kopplungskonstante null ist und im Protonenspektrum ein Singulett auftritt.[97] Da

Wu et al. eine Kopplungskonstante von 0 Hz beobachteten, legten sie den Diederwinkel zwischen H5 und H6 auf etwa 90 ° fest.

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration bicyclischer Trioxane ist dieses Verfahren jedoch sehr kritisch, da die Unterschiede der Diederwinkel der diastereoisomeren Verbindungen nur sehr gering sind. Es wurden daher **DFT-Berechungen** durchgeführt, um anhand der charakteristischen chemischen Verschiebung von H5 eine Zuordnung der Epimere zu ermöglichen. Im Anhang 2 befinden sich die Daten und Erklärungen der durchgeführten Methoden. Die experimentell bestimmten und berechneten Werte der chemischen Verschiebung von H6 stimmen sehr gut überein und erlauben in ihre Kombination eine sichere Zuordnung der relativen Stereochemie.

3.1.4 Spidersynthese

Motiviert durch die erfolgreiche Synthese von bicyclischen Perorthoestern aus *β*-Hydroxy-Hydroperoxiden und Orthoestern, wurde versucht, die Methode auf die Synthese von Verbindung **45** auszuweiten. Aufgrund der durch DFT-Berechnung vorgeschlagenen Struktur werden diese Moleküle im weiteren Verlauf als „Spider“ bezeichnet (Abb. 63).

Abbildung 63 Spiderverbindung **45**.

Die Retrosynthese sieht als letzten Schritt eine Peroxyacetalisierung des Dihydroxy-Dihydroperoxids **46** mit Tetraethylorthocarbonat vor. Dazu muss das 1,2-Diol **47** durch Photooxygenierung in das Dihydroxy-Dihydroperoxid umgewandelt werden.

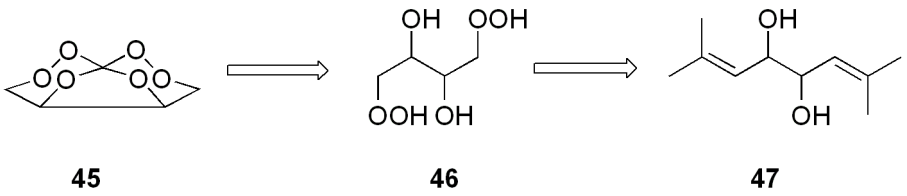
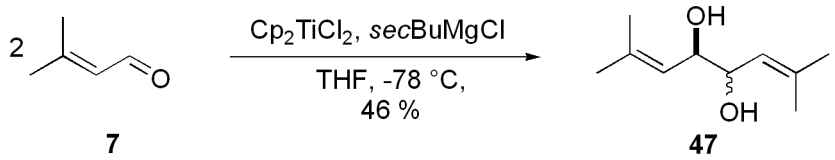


Abbildung 64 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von "Spidertrioxanen".

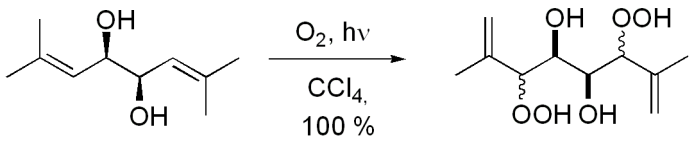
Einen einfachen Zugang zu den benötigten *threo*-konfigurierten 1,2-Diol **47** ermöglicht die Pinakolkupplung, bei der durch eine metall-induzierte reduktive Dimerisierung von zwei Carbonylverbindungen eine neue C-C-Bindung gebildet wird. Die in der Literatur beschriebenen Methoden für eine *threo*-selektive Kupplung von Carbonylen nutzen entweder Stannylen-Vorstufen oder „aktive Titan(III)-Reagenzien“.[98],[99],[100] Im Allgemeinen wurden einfache alkyl- oder arylsubstituierte Aldehyde für die Reaktion untersucht. Inanaga et al. hingegen gelang die selektive Pinakolkupplung mit *α,β*-ungesättigten Aldehyden (u.a. auch Crotonaldehyd) mit Titan(III)-Magnesium(II)-Komplexen.[101] Der Komplex wird bei der Reduktion des Titan(II) im Titanocendichlorid durch das Grignard-Reagenz *sec*-Butylmagnesiumchlorid erhalten und bildet vermutlich ein Dimer, welches die Carbonylverbindungen in Form von Ketylradikalen bindet. Die Selektivität dieser Reaktion wird nun darauf zurückgeführt, dass die Ketylradikale eine bevorzugte *anti*-Orientierung im Dimer einnehmen, um die sterischen Wechselwirkungen zu minimieren.
Die Pinakolkupplung von Methylcrotonaldehyd ist nicht literaturbekannt. Es wurde daher die von Inanaga entwickelte Methode zur Synthese des 1,2-Diols gewählt. Die Reaktion lieferte das *threo*-1,2-Diol **47** in moderaten Ausbeuten und guter Diastereoselektivität (d.r. 84:16).



7 **47**

Abbildung 65 Pinkolkupplung mit Titan(III)-Magnesium(II)-Komplex.

Einfache Photooxygenierungen von verschiedenen Alkoholen und Diolen sind bekannt; eine zweifache Photooxygenierung in einem Molekül wurde in der Literatur bisher jedoch noch nicht beschrieben. Bei der Belichtung von **47** mit einer Quecksilberhochdrucklampe in CCl_4 war bereits nach 3 h das Substrat vollständig umgesetzt. Es bildete sich aber ein komplexes Gemisch aus mindestens drei Diastereoisomeren, das keine genauen Rückschlüsse auf die Konfiguration der Hydroperoxide zulässt. Die Reaktionsbedingungen müssen daher noch optimiert werden.



47 **48**

Abbildung 66 Photooxygenierung des Diols **47**.

Eine Möglichkeit, die Diastereoselektivität der Photooxygenierung zu verbessern, könnte der Einsatz des arylsubstituierten Substrats **49** sein, das durch die Pinakol-Kupplung des *α,β*-ungesättigten Aldehyds **15a** zugänglich ist. Wie bereits bei der Synthese von arylsubstituierten bicyclischen Perorthoestern beobachtet, sollte die Photooxygenierung dieser Verbindungen mit hoher Selektivität das *threo*-konfigurierte Diastereoisomer **50** liefern.

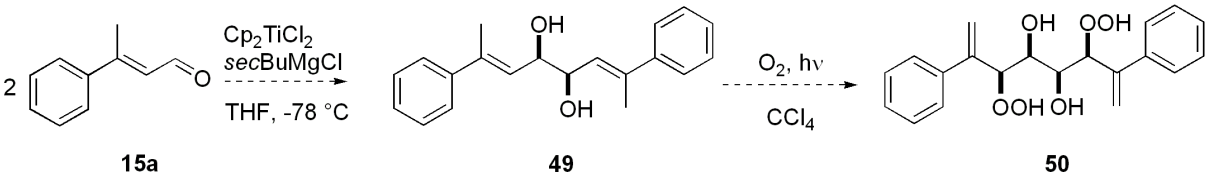


Abbildung 67 Alternative Synthese von Substraten für die "Spider"-Synthese.

Die Kondensation des Hydroperoxids mit Tetraethylorthocarbonat zum „Spider“ könnte nach Optimierung der Photooxygenierung nach der bekannten säurekatalysierten Methode durchgeführt werden.

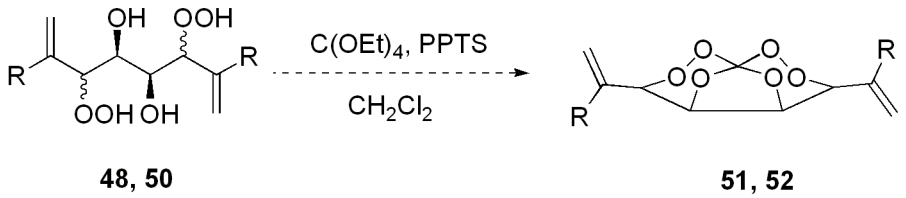


Abbildung 68 Peroxyacetalisierung zum Spider (R = Me, Ph).

3.2 Synthese von Addukten aus natürlichem Artemisinin und cyclischen Peroxidverbindungen

Die von Meunier et al. entwickelte „duale Therapie“ ist ein vielversprechendes Konzept zur Synthese neuer Wirkstoffen gegen Malaria.[90] Es vereint in einem Molekül die für die Antimalariaaktivität verantwortlichen Pharmakophore des Naturstoffs Artemisinin und des synthetischen Wirkstoffs Chloroquin. Diese sogenannten Trioxaquine zeigen eine sehr gute Wirksamkeit gegen *Plamodium falciparum*. Posner et al. gelang die Synthese von kovalent verknüpften Artemisinindimeren, die bei an Malaria infizierten Mäusen schon bei einer

subkutan injizierten Dosis zu einer Heilung führten.[71] Diese Ergebnisse zeigen, dass besonders effiziente Wirkstoffe durch Kombination verschiedener Pharmakophore in einem Molekül zugänglich sind. Es wurde bisher jedoch noch keine Synthese beschrieben, bei der ein synthetisches Peroxid kovalent an den Naturstoff Artemisinin angebunden wurde.

3.2.1 Synthese von Addukten aus Artemisinin und hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxanen

Für die Synthese von Artemisinin-Trioxan-Addukten sollte der Bishomoallylalkohol **8a** zunächst zum korrespondierenden Hydroperoxid-Diol **20** photooxgeniert, mit einer Carbonylverbindung zum hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxan **54** peroxyacetalisiert und mit Dihydroartemisinin **53** zum gewünschten Addukt **52** verethert werden (Abb. 69).

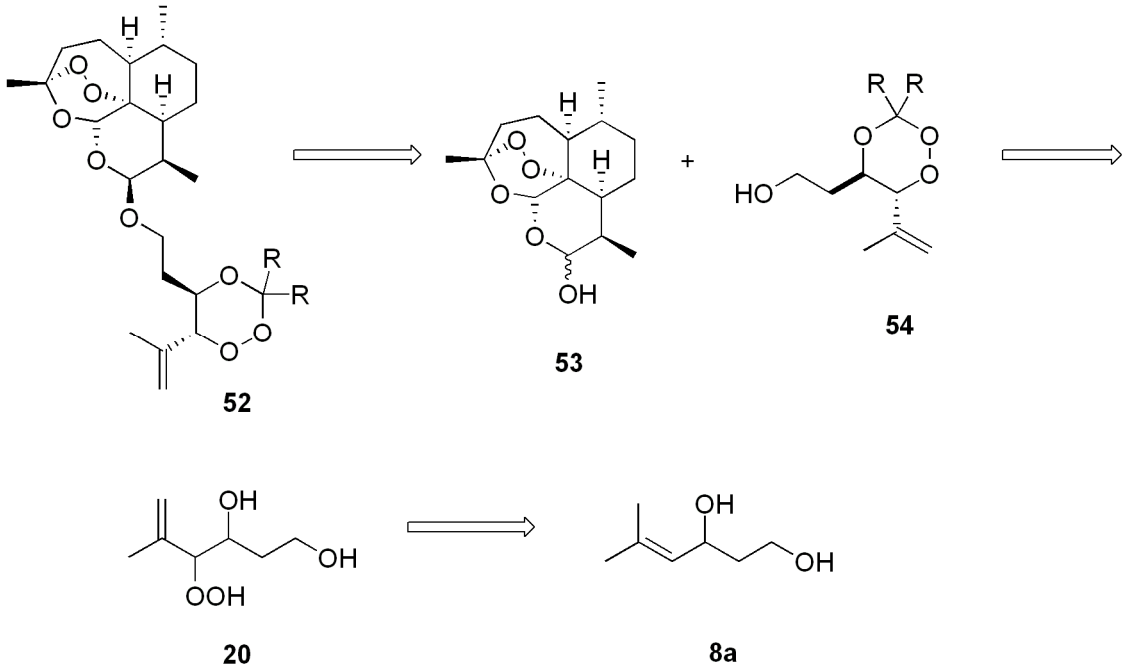


Abbildung 69 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Artemisinin-1,2,4-Trioxan-Addukten **52**.

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 beschrieben, gelang die Synthese von **20** mit guten Ausbeuten und einer hohen Diastereoselektivität. Es war jedoch nicht möglich, nach der Peroxyacetalisierung mit einer Carbonylverbindung das hydroxyalkylierte Trioxan **54** zu isolieren. Die hohe Reaktivität beider Hydroxygruppen im Hydroperoxid-Diol **20** führte bei

der Kondensationsreaktion zu einem komplexen Produktgemisch, das nicht getrennt werden konnte.

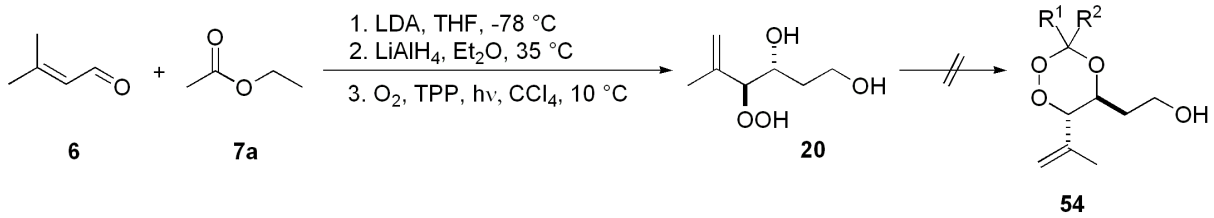


Abbildung 70 Synthese von hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxanen aus Bishomoallylalkoholen.

Es musste daher ein alternativer Zugang zum hydroxyalkylierten Trioxans **54** entwickelt werden, bei dem die reaktivere primäre Hydroxygruppe während der Peroxyacetalisierung zunächst geschützt ist und anschließend unter milden Bedingungen wieder entschützt werden kann.

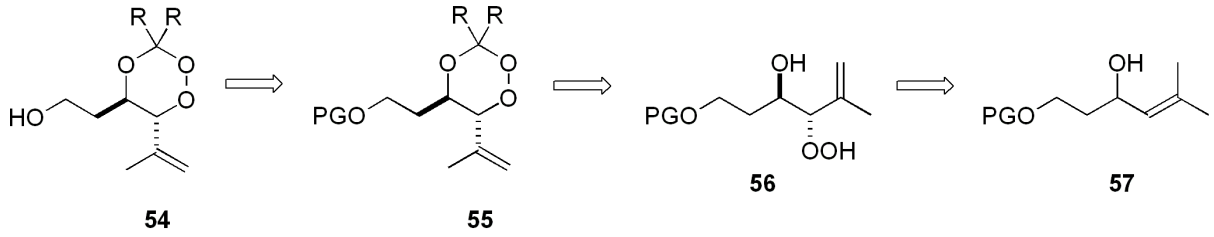


Abbildung 71 Alternative Retrosynthese des hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxans **52** (PG = Protecting Group = Schutzgruppe).

Ein Derivat des 1,3-Diols **8a** mit einer durch einen Ester maskierten primären Hydroxygruppe konnte durch Aldoladdition von Methylcrotonaldehyd und Essigester dargestellt werden. Der *β*-Hydroxyester **58** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit 78 % Ausbeuten isoliert und konnte in einer Singulettsauerstoff-En-Reaktion zum *γ*-Hydroperoxyester **59** umgesetzt werden. Wie bereits von Dussault et al. untersucht, senkt die zur Hydroxygruppe benachbarte Carbonylgruppe die Diastereoselektivität der Photooxygenierung beträchtlich, weil sie die dirigierende Wirkung der Hydroxyruppe durch konkurrierende Wasserstoffbrückenbindungen unterdrückt.[102] Die En-Reaktion des Ester **58** lieferte daher sowohl in CCl_4 als auch in der Polymermatrix den *γ*-Hydroperoxyester **59** als 48:52-Gemisch von Diastereoisomeren.

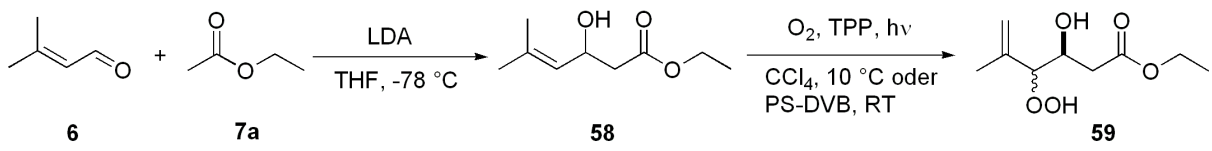


Abbildung 72 Aldoladdition und Photooxygenierung zur Darstellung des γ-Hydroperoxidesters **59**.

Der γ-Hydroperoxyester **59** wurde anschließend mit einer Carbonylverbindung in Gegenwart von katalytischen Mengen Bortrifluorid zu den 1,2,4-Trioxanen **60-62** peroxyacetalisiert. Da bekannt ist, dass mit Cycloalkanen spiroverknüpfte 1,2,4-Trioxane eine bessere Aktivität gegen Malaria besitzen als einfache 3,3-dialkylierte Verbindungen, wurden neben Aceton die Ketone Cyclohexanon und Adamantanon für die Kondensationsreaktion eingesetzt.[82]

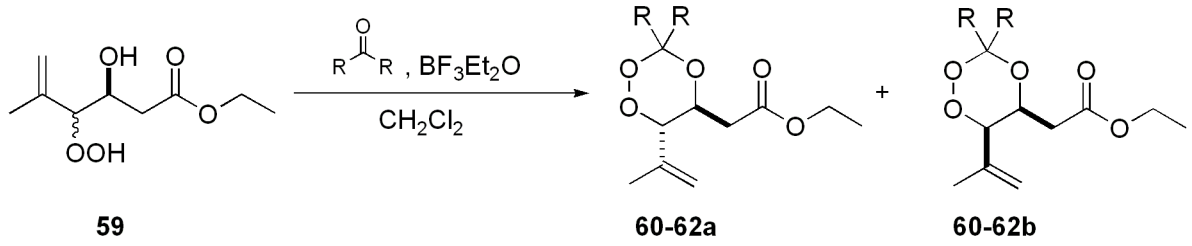


Abbildung 73 Säurekatalysierte Peroxyacetalisierung.

Die Peroxyacetalisierung lieferte in mäßigen bis guten Ausbeuten die Trioxane **60**, **61** und **62**. Die Charakterisierung der Produkte erfolgte durch NMR- und Infrarot-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie.

Tabelle 10 Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnisse der Trioxane 1-3.

	R	**R**	**Ausbeute [%]**	**d.r.**
60	CH_3	CH_3	47	91 : 9
61	$(CH_2)_5$		26	83 : 17
62	Adamantan		24	90 :10

Das *trans/cis*-Verhältnis der Kondensationsreaktionen liegt bei 9:1, wobei bevorzugt die *trans*-konfigurierten 1,2,4-Trioxane gebildet wurden. Die relative Konfiguration der Trioxane kann durch den Vergleich der $^3J_{H5'H6'}$-Kopplungskonstanten im ^{1}H-NMR-Spektrum bestimmt werden[103], da sich nach Karplus die Größe der Kopplungskonstante mit dem Torsionswinkel zwischen zwei vicinalen Protonen ändert. Die vicinale Kopplung von diaxialen *trans*-

ständigen Protonen, deren Torsionswinkel 180° beträgt, liegt zwischen 7-12 Hz, während die Kopplungskonstante bei vicinalen *cis*-ständigen Protonen deutlich kleiner ist (2-5 Hz). Das Hauptprodukt der Peroxyacetalisierungsreaktion besitzt eine $^{3}J_{H5',H6'}$-Kopplungskonstante von 9.8 Hz und ist daher *trans*-konfiguriert.

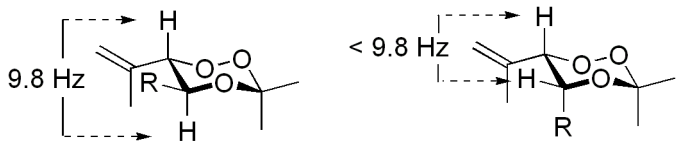


Abbildung 74 Vergleich der Kopplungskonstanten (R = $CH_2C(=O)OC_2H_5$).

Im nächsten Schritt musste die Estergruppe in eine Hydroxyfunktion umgewandelt werden, ohne die Peroxybindung zu spalten. In der Literatur sind nur wenige Beispiele für Reduktionen von ähnlichen Molekülen bekannt, da die Peroxybindung mit einer durchschnittlichen Bindungsenergie von 34 kcal/mol zu den fragilsten kovalenten Bindungen in organischen Verbindungen zählt. Wu et al.[104] untersuchten die Reaktion von cyclischen Peroxidestern mit verschiedenen Reduktionsmitteln und konnte zeigen, dass mit Lithiumborhydrid die besten Ergebnisse erzielt wurden.

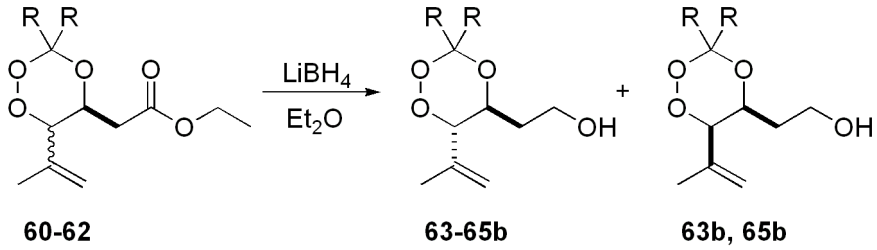


Abbildung 75 Reduktion zum hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxan.

Diese Methode wurde daher für die Reduktion der Trioxanester **60-62** übernommen und lieferte die korrespondierenden hydroxyalkylierten Trioxane **63-65** in guten Ausbeuten.

Tabelle 11 Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnisse der hydroxyalkylierten Trioxane **63-65**.

	R	**R**	**Ausbeute [%]**	**d.r.**
63	CH_3	CH_3	84	85 : 15
64	$(CH_2)_5$		72	100 : 0
65	Adamantan		54	85 : 15

Im IR-Spektrum der Produkte fehlt, im Gegensatz zum Substrat, die typische Bande der Esterfunktion bei 1750 cm^{-1}. Die neu entstandene breite Bande der OH-Schwingung (3200 – 3600 cm^{-1}) ist ein Hinweis darauf, dass der Ester zum Alkohol reduziert wurde. Die NMR-Analyse bestätigt die Reduktion der Carbonyl- zur Hydroxyfunktion.

Das charakteristische Signal des Peroxyacetal-Kohlenstoffatoms (OCOO) im Bereich von 103 ppm des ^{13}C-NMR-Spektrums der Produkte zeigt zudem, dass die 1,2,4-Trioxanstruktur bei der Reduktion nicht angegriffen wird. Abbildung 76 zeigt exemplarisch das ^{1}H-NMR-Spektrum von **63**. Neben dem charakteristischen Peroxywasserstoffsignal bei 4.34 ppm tritt bei 2.21 ppm das breite Signal der neu gebildeten Hydroxygruppe auf.

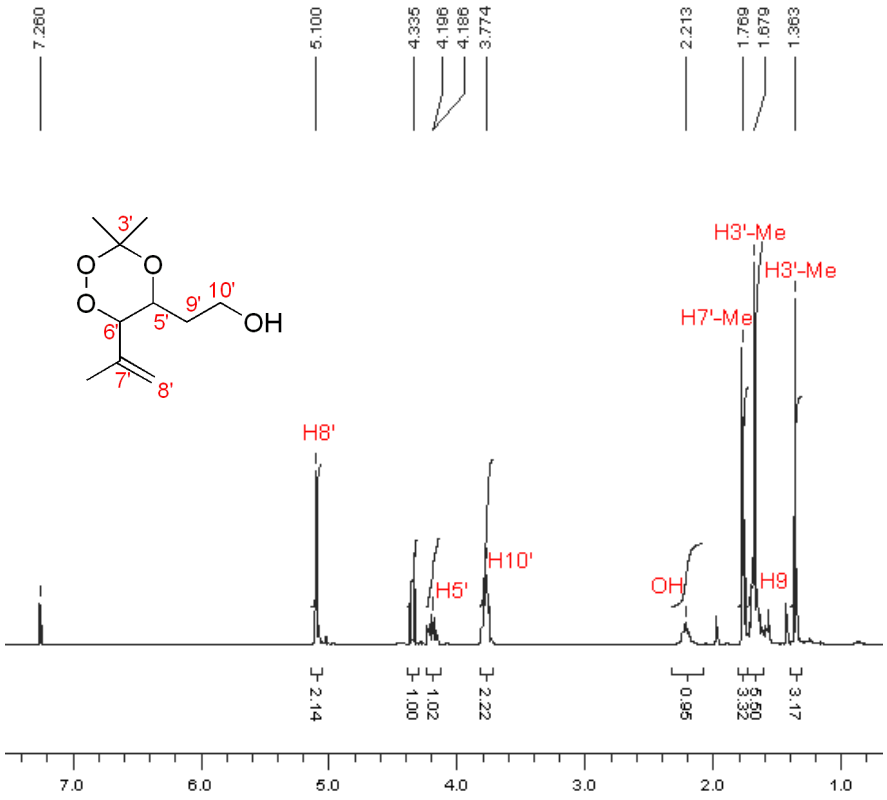
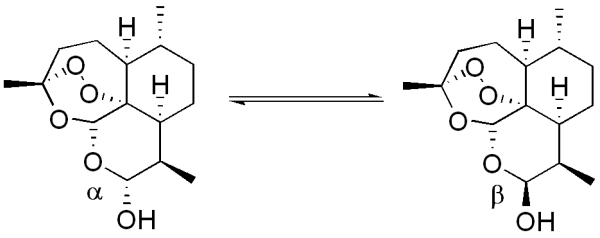


Abbildung 76 ^{1}H-NMR-Spektrum von **63** (300 MHz, $CDCl_3$).

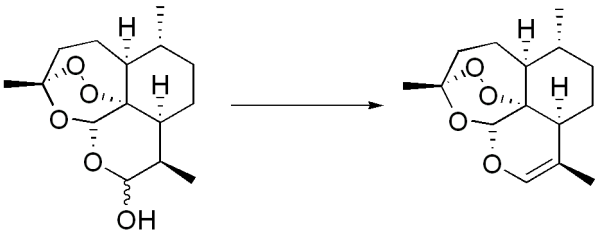
Im letzten Schritt der Adduktsynthese musste das hydroxyalkylierte Trioxan über eine Etherbindung mit einem Artemisininderivat verknüpft werden. Es sind verschiedene Methoden zur säurekatalysierten Veretherung des Naturstoffs bekannt, die alle von Dihydroartemisinin (DHA) ausgehen.[105],[106],[64] Das Sesquiterpenlactol ist zwar durch Reduktion von Artemisinin mit $NaBH_4$ leicht zugänglich, in Lösung stellt sich bei DHA jedoch immer ein Gemisch aus α- und β-Epimer ein.[107]



α-53 **β-53**

Abbildung 77 Epimerisierung zwischen *α*- und *β*-DHA.

Die Veretherung von DHA mit verschiedenen Alkoholen wird in den meisten Fällen in Gegenwart von Bortrifluorid durchgeführt und liefert in der Regel ein Epimerengemisch des Produktes. Das *β*-Epimer wird jedoch bevorzugt gebildet, da die Bildung des *β*-axial-konfigurierten Ethers thermodynamisch begünstig ist. Neben der geringen Diastereoselektivität tritt bei der säurekatalysierten Veretherung von DHA zusätzlich das Problem auf, dass eine konkurrierende Eliminierung zu Anhydroartemisinin stattfindet kann, die die Ausbeute der Veretherung erheblich vermindert.[108]



53 **66**

Abbildung 78 Bildung von Anhydro-DHA durch Eliminierung.

Vielfach wird daher für die Veretherung die Hydroxygruppe von einem Alkohol durch eine gute Abgangsgruppe aktiviert und so der nucleophile Angriff eines zweiten Alkohols erleichtert. Die Synthese des Addukts über die Aktivierung der Hydroxygruppe von DHA wurde gemäß der Schmidt-Prozedur durchgeführt.[109] Die Hydroxygruppe des Lactols wurde zunächst mit Trichloroacetonitril zum Trichloroacetimidat umgesetzt und anschließend in Gegenwart von Zinnchlorid mit dem hydroxyalkylierten Trioxan nucleophil verethert.

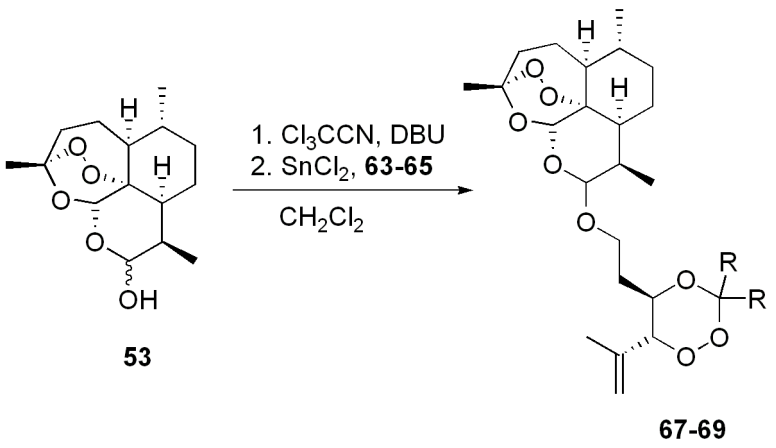


Abbildung 79 Veretherung von DHA mit hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxan **63-65**.

Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnten die Addukte **67-69** in guten Ausbeuten isoliert werden. Für das Acetonaddukt **67** und das Adamantonaddukt **69** konnte zusätzlich eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden.

Tabelle 12 Ausbeuten der Veretherung von DHA nach der Schmidt-Prozedur.

	R	**R**	**Ausbeute [%]**
67	CH_3	CH_3	39
68	$(CH_2)_5$		46
69	Adamantan		42

Wie bereits von Haynes et al. berichtet, reagierte DHA mit Trichloroacetonitril zum thermodynamisch stabileren α-Trichloroacetimidat.[64] Der nucleophile Angriff des Alkohols soll dann unter Inversion des Stereozentrums an C10 stattfinden, so dass das Addukt ausschließlich als 10β-Epimer gebildet wird. Die Trioxane wurden für die Veretherung als ein racemisches Gemisch eingesetzt. Es wurde daher erwartet, dass zwei diastereoisomere 10β-Epimere des Adduktes gebildet werden (Abb. 80). Im NMR-Spektrum wurde jedoch eine komplexe Mischung beobachtet, die auf die Bildung von vier statt zwei diastereoisomeren Produkten schließen lässt.

Die Zuordnung der Signale im NMR-Spektrum gelang durch Analyse der Korrelationsspektren. Die Konfiguration des Hauptproduktes (α- oder β-Epimer) konnte anhand der Kopplungskonstante zwischen H9 und H10 bestimmt werden. Das Wasserstoffatom H10 des Artemisinins besitzt im ^{1}H-NMR eine chemische Verschiebung von etwa 4.8 ppm und liegt als Dublett vor (Abb. 81).

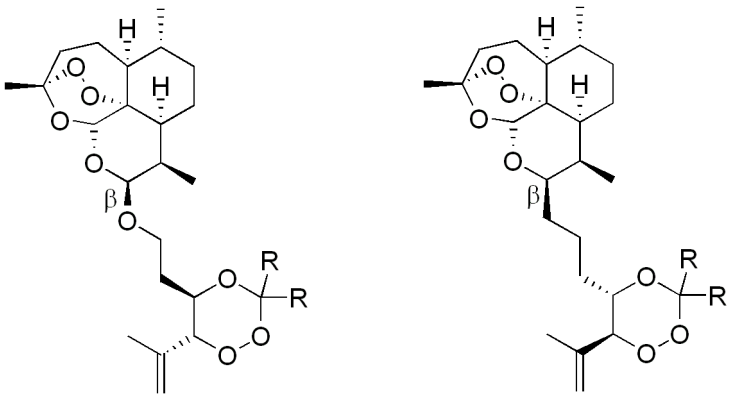


Abbildung 80 Erwartete diastereoisomere Produkte der Veretherung.

Wie schon bei der Trioxansynthese beschrieben, ist die Kopplungskonstante abhängig von dem Torsionswinkel zwischen den vicinalen Protonen. Die beiden Hauptdiastereoisomere besitzen die Kopplungskonstanten $^{3}J_{H9H10}$ = 3.6 Hz und 3.3 Hz, so dass H9 und H10 *cis*-equatorial-axial angeordnet sein müssen. Es wurde bei der Schmidt-Prozedur, wie erwartet, bevorzugt das *β*-Epimer gebildet. Die Werte der untersuchten Kopplungskonstanten und der chemischen Verschiebung der Protonen H9 und H10 stimmen mit den literaturbekannten Werten für *β*-Artheether überein.[110]

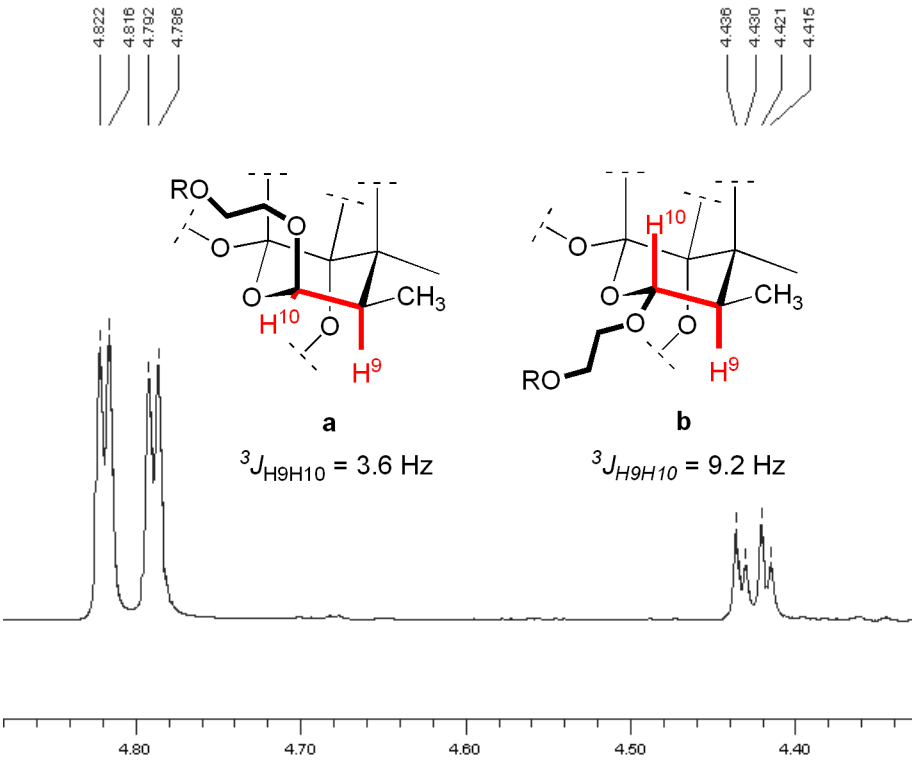


Abbildung 81 Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von Addukt **67** (600 MHz, $CDCl_3$, links: je ein Dublett von H10 der zwei *β*-konfigurierten Addukte ***β*-67a** und **b**, rechts: überlagerte Dubletts der zwei *α*-konfigurierten Addukte ***α*-67a/b**).

Im NMR wurden zudem noch Signale von zwei weiteren Diastereoiosmeren beobachtet. Diese Isomere könnten entweder durch die Bildung von *α*-Epimeren des Adduktes enstehen oder aber durch die Reaktion der Minderdiastereoisomere der hydroxyalkylierten Trioxane mit DHA zum *β*-Epimer. Eine Analyse der Korrelationsspektren und der Vergleich mit literaturbekannten Artemisininderivaten zeigten, dass sich zwei *α*-Epimere des Adduktes gebildet haben. Während H10 des *β*-Epimer im ^{1}H-NMR typischerweise eine Verschiebung von 4.8 ppm besitzt wird beim *α*-Epimer das Signal für H10 im Bereich von 4.4 ppm gemessen (Abb .81).

Abbildung 78 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum eines Gemisches aus *α*- und *β* –Epimeren. Neben der charakteristischen Verschiebung von 4.4 ppm von H10 bestätigt auch die bestimmte Kopplungskonstanten $^{3}J_{H9H10}$ von 9.2 Hz, die für eine *trans*-diaxiale Konfiguration von H9 und H10 sprechen, die zusätzliche Bildung des *α*-Epimers. Wie das *β*-Epimer liegt auch das *α*-konfigurierte Addukt als diastereoisomere Mischung vor, weil es mit einer racemischen Mischung des hydroxyalkylierten Trioxans umgesetzt wurde.

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse für alle Addukte zusammen.

Tabelle 13 Charakteristische chemische Verschiebung und Kopplungskonstante von H10 im ^{1}H-NMR und die daraus bestimmte Diastereoselektivität.

	Addukt 67		**Addukt 68**		**Addukt 69**	
	α	***β***	***α***	***β***	***α***	***β***
^{1}H-NMR [ppm]: H10	4.39/4.40	4.75/4.75	4.41/4.42	4.78/4.80	4.42/4.43	4.79/4.79
$^{3}J_{H9H10}$ [Hz]	9.3	3.0	3.4	9.2	3.4	9.2
^{13}C-NMR [ppm] C10	99.8/ 100.5	101.8/ 102.3	99.7/ 100.5	101.8/ 102.3	-	102.2
d.r	16 (10:6)	84 (42:42)	18 (9:9)	82 (44:38)	17 (10:7)	83 (43:40)

Es gelang zudem, aus dem Diastereoisomerengemisch **69** manuell einen kleinen Anteil des Hauptepimers abzutrennen und sowohl röntgenographisch als auch durch NMR-Spektroskopie zu untersuchen.

Die Kristallstruktur bestätigte sowohl die *trans*-diaxiale Konfiguration im Trioxan als auch die *cis*-equatorial-axiale Anordnung am Lactol (Abb. 82).

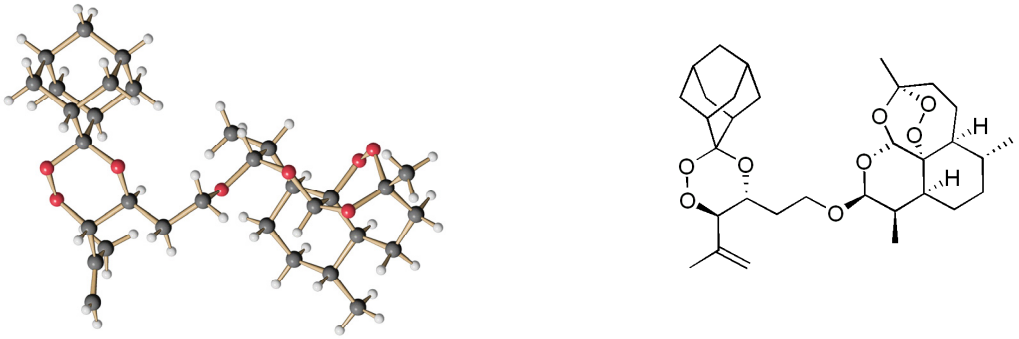


Abbildung 82 Struktur von Addukt ***β*-69a** im Kristall.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum der isolierten Probe bestätigt das Dublett bei 4.8 ppm mit einer Kopplungskonstante von 3.4 Hz, dass das *β*-Epimer gebildet wurde (Abb. 83). Auch die *trans*-Konfiguration des Trioxans wird bei dem charakteristischen Dublett des Peroxywasserstoffatom H6‘ bei 4.3 ppm mit einer Kopplungskonstante von 9.6 Hz beobachtet.

Eine weiteres typisches Merkmal der Artemisininaddukte **67-69** sind die diastereotopen Wasserstoffatome an C10‘ bei 3.9 und 4.3 ppm.

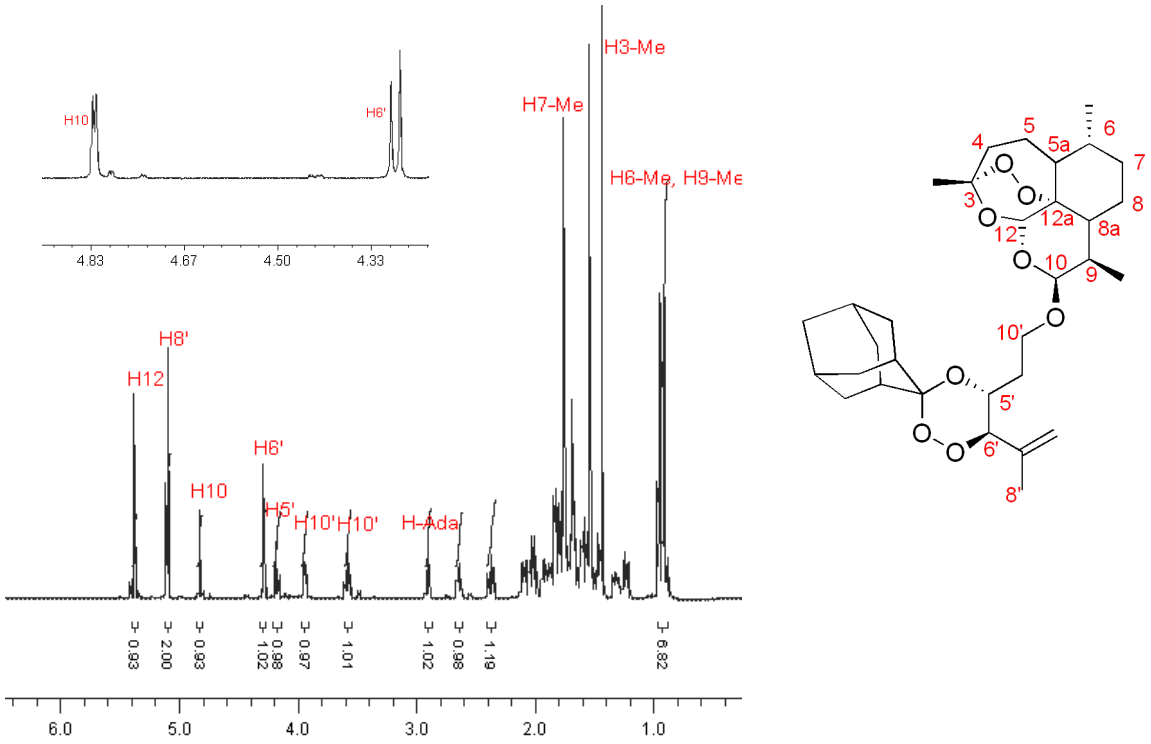


Abbildung 83 ^{1}H-NMR-Spektrum von ***β*-69a** (600 MHz, $CDCl_3$).

Die hydroxyalkylierten Trioxane konnten außer mit DHA auch mit dem Artemisininderivat Artesunat verknüpft werden.

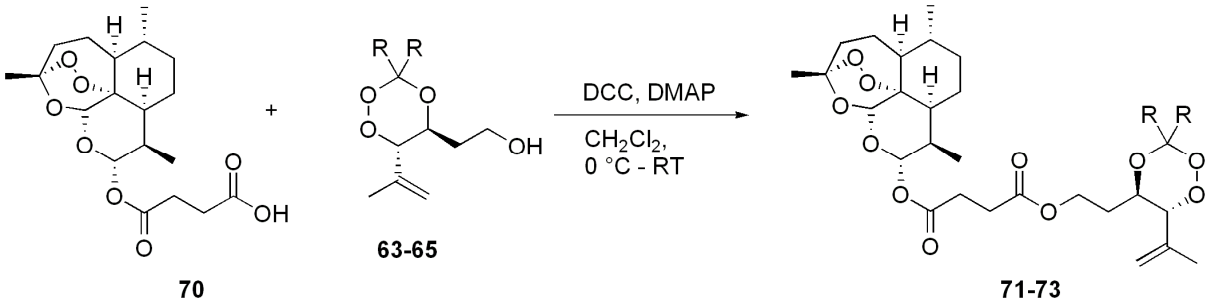


Abbildung 84 Veresterung von Artesunat mit einem hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxan.

Die Veresterungen von Artesunat mit den hydroxyalkylierten Trioxanen lieferte die gewünschten Addukte **71** und **73** in mäßigen bis guten Ausbeuten als Diastereoisomerengemisch.

Tabelle 14 Ausbeute und chemische Verschiebung von H10 im ^{1}H-NMR.

	R	**R**	**Ausbeute [%]**	**^{1}H-NMR [ppm] H10**	**$^3J_{H9H10}$ [Hz]**	**^{13}C-NMR [ppm] C10**
71	CH_3	CH_3	57	5.80	9.8	92.2
73	Adamantan		26	5.78	9.8	92.1

Artesunat wird in der Regel durch Acylierung von DHA mit Bernsteinsäureanhydrid hergestellt und ist kommerziell erhältlich. Im Gegensatz zu DHA liegt Artesunat aber nicht als Epimerengemisch vor, sondern wird ausschließlich als α-Epimer isoliert. Haynes et al. konnten durch computergestützte Berechnungen zeigen, dass die bevorzugte Bildung des α-Epimers nicht auf dessen relative thermodynamische Stabilität zurückgeführt werden kann. Vielmehr ist ein kinetisches Phänomen für die Selektivität verantwortlich, da die Veresterung von α-DHA schneller stattfindet als die Veresterung von dessen β-Epimer.[64] Da es sich bei der Epimerisierung von DHA um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, wird umgesetztes α-DHA immer wieder aus β-DHA nachgebildet (Abb. 85).

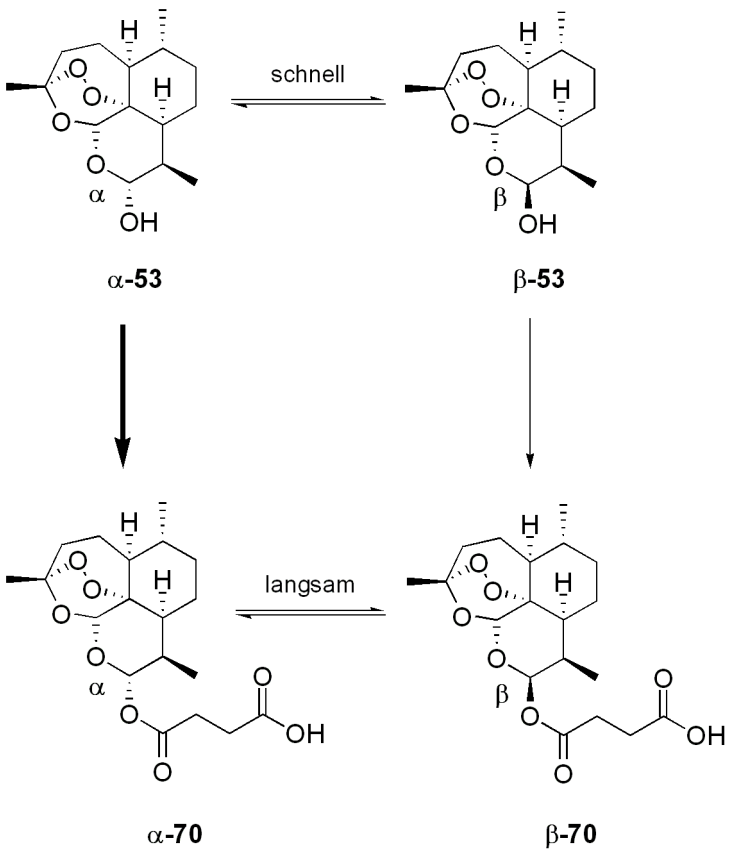


Abbildung 85 Veresterung von DHA-Epimeren.

Aus der Literatur ist bekannt, dass bei α-Artesunat für H10 im ^{1}H-NMR eine chemische Verschiebung von 5.81 ppm und eine Kopplungskonstante $^{3}J_{H9H10}$ von 9.9 Hz (*trans*-diaxiale Konfiguration zwischen H9 und H10) registriert wird, während die chemische Verschiebung von H10 in β-Artesunat 6.28 ppm ist und die Kopplungskonstante $^{3}J_{H9H10}$ 3.3 Hz (*cis*-equatorial-axiale Konfiguration zwischen H9 und H10) beträgt.[64] Bei der Veresterung von Artesunat mit hydroxyalkylierten Trioxanen entsteht kein neues Stereozentrum, da C10 nicht an der Reaktion beteiligt ist. Das Addukt sollte daher ausschließlich als α-Epimer vorliegen. Wie in Tabelle 14 aufgeführt, bestätigen die ^{1}H-NMR-Spektren, dass nur das α-Addukt gebildet wurde.

Da eine racemische Mischung des Trioxans für die Veresterung eingesetzt wurde, entstehen zwei Diastereoisomere des α-Adduktes. Die Bestimmung des Diastereoisomerenverhältnisses ist jedoch nicht möglich, da selbst bei 600 MHz keine ausreichende Auflösung der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum gelang.

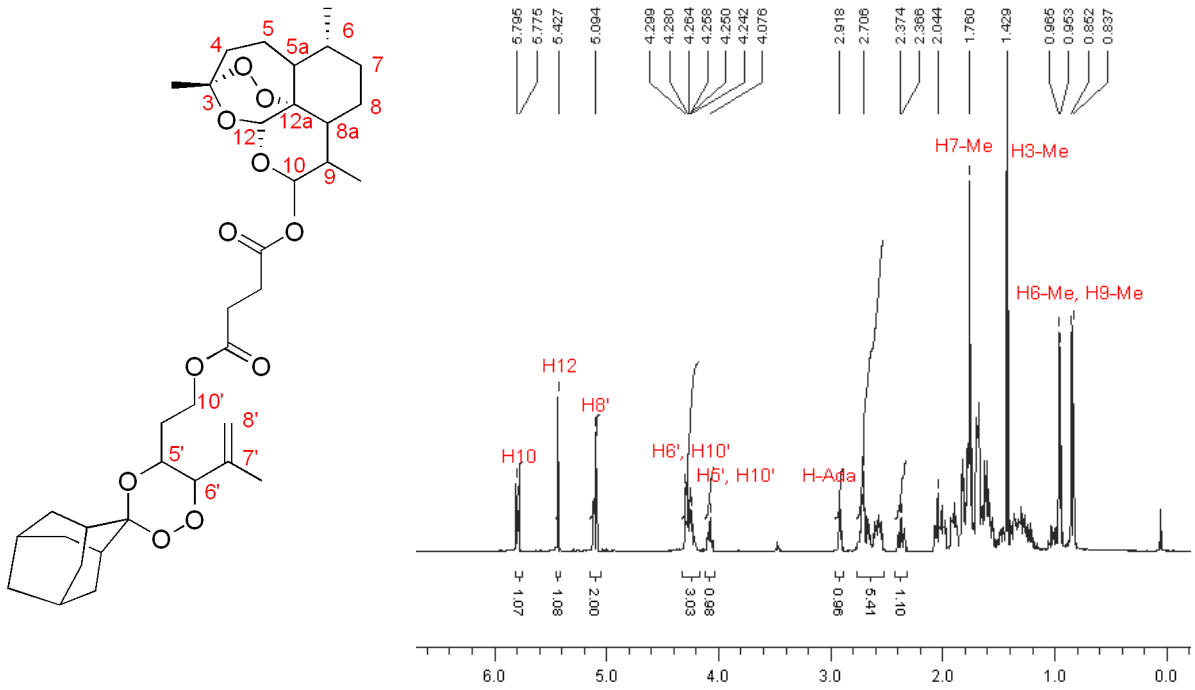


Abbildung 86 ^{1}H-NMR-Spektrum von Trioxan-Artesunat-Addukt **73** (600 MHz, $CDCl_3$).

3.2.2 Lineare Synthese von Trioxan-Artemisinin-Addukten

Es sind somit zwei Zugänge zu Artemisinin-Trioxan-Addukten möglich. Nachteil der Synthese ist jedoch, dass eine komplexe diastereoisomere Mischung der Addukte entsteht, deren Trennung sehr aufwendig ist. Zudem müssen die Substituenten schon sehr früh in der Synthese festgelegt werden. Um verschieden Trioxanderivate mit Artemisinin zu verknüpfen, sind immer viele Syntheseschritte notwendig. Ein weiterer Nachteil ist die geringe Selektivität der Photooxygenierung des *β*-Hydroxyesters.

Es wurde daher ein weiterer Syntheseweg entwickelt, in dem die Peroxyacetalisierung als letzter Schritt durchgeführt werden soll. Zunächst sollte dafür der Bishomoallylalkohol **8a** mit DHA nach der Schmidt-Prozedur verethert werden. Der chirale Naturstoff könnte gegebenfalls die Selektivität der anschließenden Photooxygenierung beeinflussen, so dass maximal zwei Diastereoisomere des Adduktes **52** entstehen.

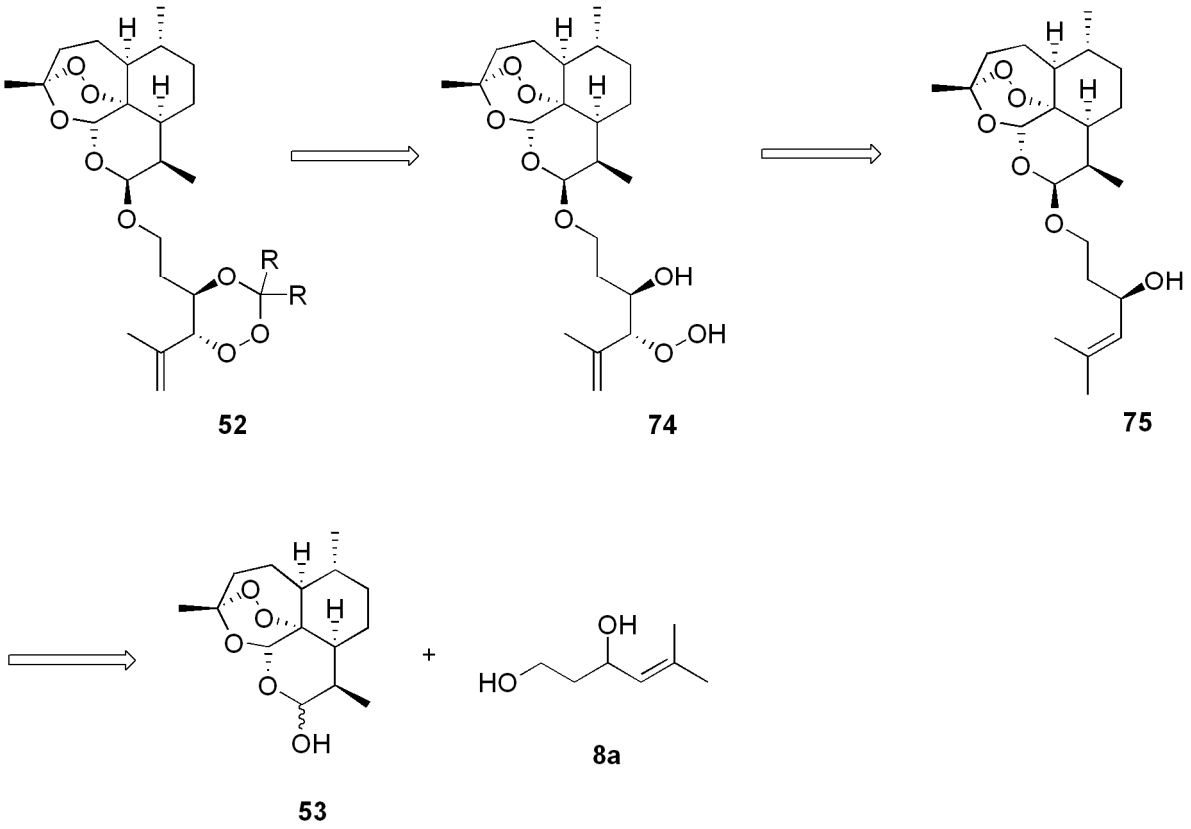


Abbildung 87 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Trioxan-Artemisinin-Addukten.

Wie bereits in dem ersten Zugang zu Artemisinin-Addukten beobachtet wurde, sind beide Hydroxygruppen des 1,3-Diols **8a** sehr reaktiv. Bei der Veretherung von DHA wurde deshalb ein nicht-trennbares Produktgemisch erhalten.

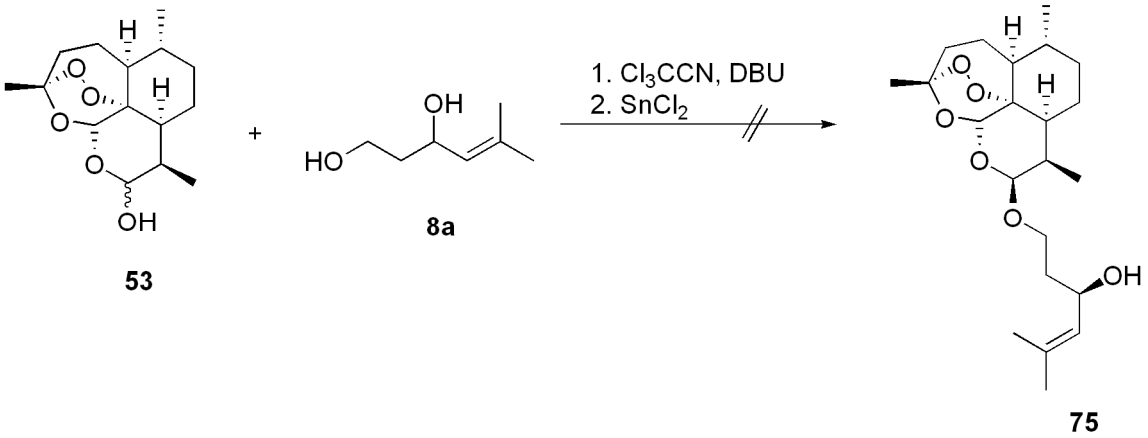
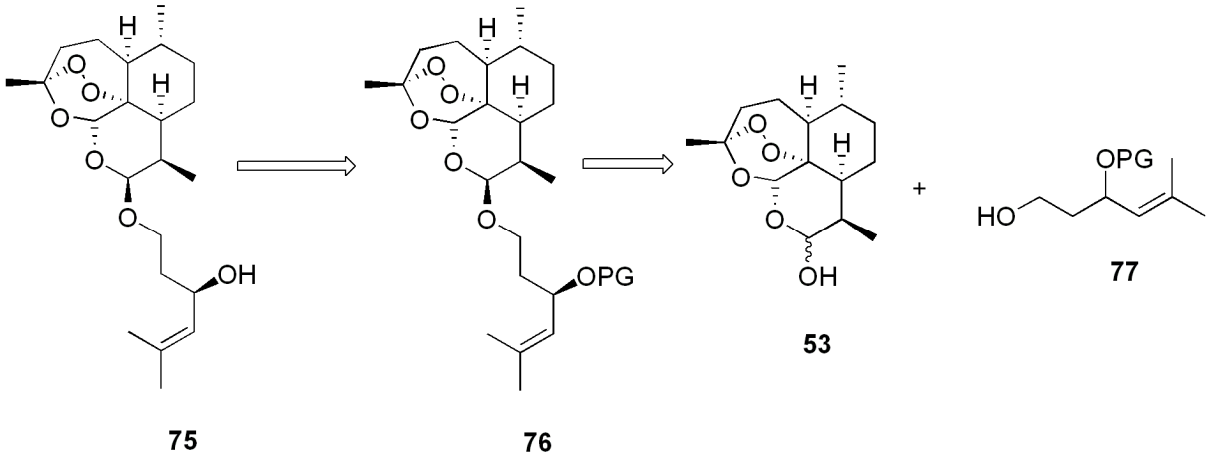


Abbildung 88 Veretherung von DHA nach der Schmidt-Prozedur.

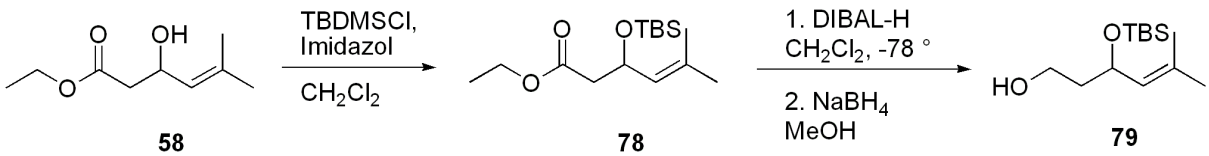
Um Addukt **75** zu erhalten, musste daher zunächst selektiv die sekundäre Hydroxygruppe von **8a** geschützt werden. Nach der Veretherung mit DHA muss die Schutzgruppe wieder leicht zu entfernen sein, ohne die Peroxidbindung des Artemisininrestes zu zerstören.



75 **76** **53** **77**

Abbildung 89 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von **75**.

Eine geeignete Schutzgruppe für den sekundären Alkohol ist die TBS-Gruppe, da sie mit Tetrabutylammoniumtrifluorid abgespalten werden kann, ohne die Peroxidbindung anzugreifen. Die primäre Hydroxygruppe ist reaktiver als die sekundäre, so dass es nicht möglich ist, selektiv nur einen Alkohol zu schützen. Die Synthese wurde daher mit dem *β*-Hydroxyester **58** gestartet, bei dem der primäre Alkohol durch eine Esterfunktion maskiert ist. Die Bildung des labilen Silylethers **78** gelang mit guten Ausbeuten. Die Reduktion des Esters mit DIBAL-H musste wegen der Silylschutzgruppe bei -78 °C durchgeführt werden. Trotz eines hohen Überschusses von DIBAL-H blieb die Reduktion immer auf der Stufe des Aldehyds stehen, so dass das Rohprodukt anschließend noch mit $NaBH_4$ zum Alkohol **79** reduziert werden musste.



58 **78** **79**

Abbildung 90 TBS-Schützung des sekundären Alkohols und Reduktion des Esters.

Das so geschützte Diol **79** konnte nun nach der Schmidt-Prozedur mit DHA verethert werden und lieferte dass Addukt **80** in mäßgen Ausbeuten. Da für die Synthese ein Racemat des *β*-

Hydroxyesters **58** eingesetzt wurde, lieferte die Veretherung mit dem chiralen Naturstoff eine Mischung aus zwei Diastereoisomeren. Bei der Reaktion wurden ausschließlich die zwei thermodynamisch stabileren *β*-Epimer gebildet ($^3J_{H9H10}$ = 3.3 Hz).

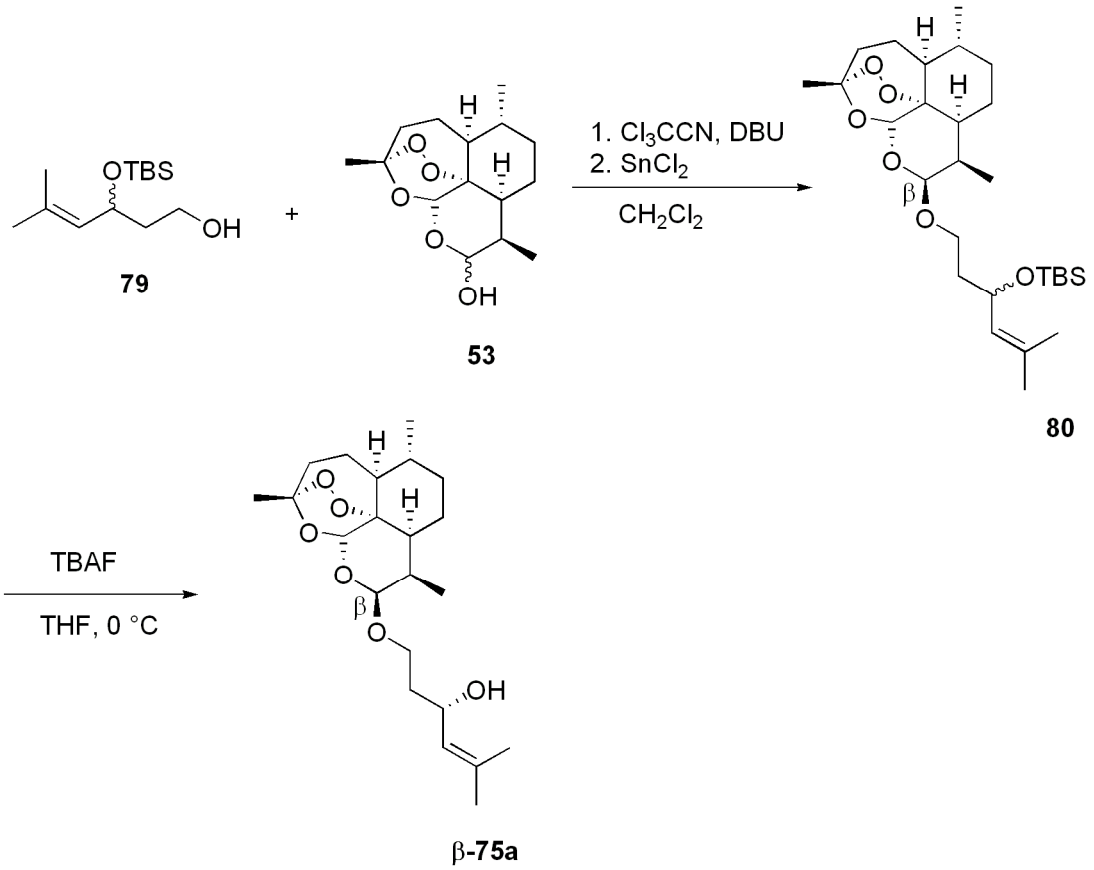


Abbildung 91 Veretherung von DHA nach der Schmidt-Reaktion und Entschützen des TBS-Alkohols **80**.

Der Silylether konnte anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid gespalten werden und lieferte ein Diastereoisomerengemisch des entschützten *β*-Epimers **75** in guten Ausbeuten. Durch chromatographische Aufarbeitung war es möglich, enantiomerenreines Epimer ***β*-75a** zu isolieren.

Es sind bereits Photooxygenierungen an Anhydro-DHA bekannt, die mit guten Ausbeuten in Aceton mit Methylenblau als Sensibilisator verlaufen.[111] Daher wurde zunächst die Belichtung von Addukt ***β*-75a** nach den literaturbekannten Bedingungen durchgeführt. Die Photooxygenierung in Aceton war jedoch sehr langsam und zeigte auch nach langen Belichtungszeiten nur geringe Umsätze. Wurde stattdessen CCl_4 mit dem Sensibilisator TPP eingesetzt, war die Reaktion schon nach 2 h beendet und das Substrat vollständig umgesetzt. Die Photooxygenierung verlief mit einer guten Diastereoselektivität von 9:1, was auf den dirigierenden Effekt der Hydroxygruppe zurückgeführt wird.

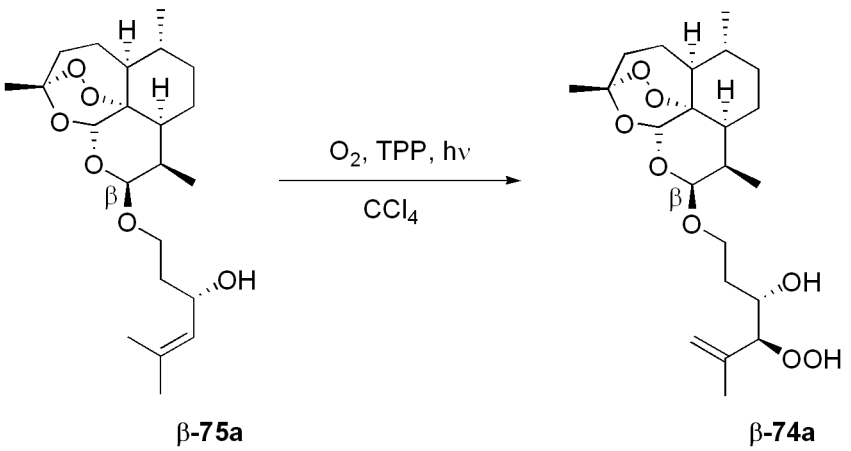


Abbildung 92 Photooxygenierung des Artemisininaddukts ***β*-75a**.

Der kritischste Schritt der Synthese ist die Peroxyacetalisierung des Hydroperoxides ***β*-74a** mit einer Carbonylverbindung, da die dafür notwendige Lewis-Säure auch das Artemisininaddukt spalten oder zersetzten kann. Als Nebenprodukt wurde in der Tat eine größere Menge an Anhydro-DHA **66** isoliert, so dass die Ausbeute der Reaktion trotz eines hohen Überschusses an Aceton mit 22 % nur mäßig war.

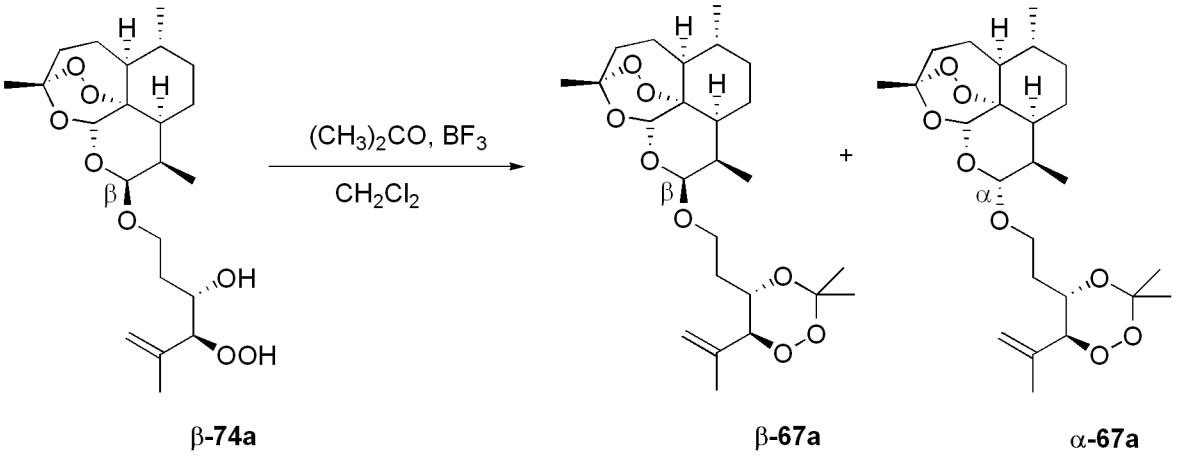


Abbildung 93 Peroxyacetalisierung des Artemisinin-Hydroxy-Hydroperoxid-Addukts ***β*-74a** zum 1,2,4-Trioxan ***β*-67a.**

Das Produkt konnte in Form farbloser Kristalle isoliert und röntgenographisch untersucht werden. Die Kristallstruktur war identisch mit der Kristallstruktur von ***β*-67a** und zeigte, dass sowohl die lineare als auch die kovalente Synthese zum gleichen Trioxan-Artemisinin-Addukt führen.

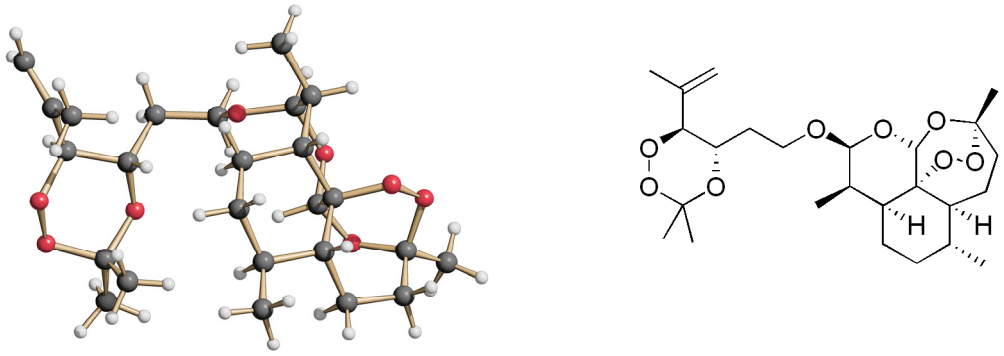


Abbildung 94 Struktur von Addukt ***β*-67a** im Kristall.

Die NMR-Spektren zeigen jedoch die Bildung von zwei Diastereoisomeren im Verhältnis 77:23. Das Hauptdiastereoisomer ist das gewünschte *β*-Epimer des Artemisininadduktes, von dem auch die Kristallstruktur ermittelt werden konnte (Abb. 94). Durch die charakteristische Verschiebung an C10 bzw. H10 konnte das Nebendiastereoisomer als *α*-Epimer identifiziert werden. In beiden Epimeren sind die Trioxane *trans*-konfiguriert. Es hat daher ausschließlich das *threo*-Isomer von ***β*-74b** mit Aceton reagiert.

Tabelle 15 Charakteristische Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen im ^{1}H-und ^{13}C-NMR von ***α*-52a** und ***β*-52b**.

	H10 [ppm]	**C10 [ppm]**	**$^{3}J_{H9H10}$ [Hz]**	**H5‘ [ppm]**	**$^{3}J_{H5'H6}$ [Hz]‘**
α-52a	4.43	99.8	9.3	4.28	9.8
***β*-52b**	4.78	101.8	3.4	4.28	9.8

Die Bildung des *α*–Epimers des Artemisininadduktes ist vermutlich auf eine Säure-katalysierte Epimerisierung an C10 zurückzuführen, die während der Peroxyacetalisierung stattfand.

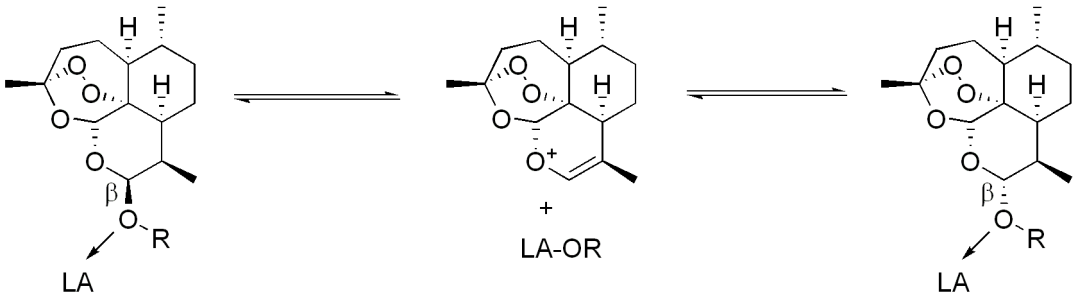


Abbildung 95 Möglicher Mechanismus der Epimerisierung von Artemisininethern mit Lewis-Säuren (LA).

3.2.3 Enantioselektive Synthese von Artemisinin-Trioxan-Addukten

Ausgehend von einem *β*-Hydroxyester wurden zwei Zugänge zu Artemisinin-Trioxan-Addukte entwickelt. Beide Synthesewege starten jedoch mit racemischem Ausgangsmaterial, so dass bei der Kupplung mit den chiralen Artemisininderivaten immer Diastereoisomere gebildet werden. Diese können nur durch aufwendige chromatographische Methoden getrennt werden und führen zu großen Ausbeuteverlusten. Es ist daher von Interesse, die Synthese mit enantiomerenreinem Ausgangsmaterial zu untersuchen.

In der Literatur sind Methoden für die Synthese enantiomerenreiner ungesättigter *β*-Hydroxyester bekannt, die jedoch in der Regel nur mit aufwendigen Katalysatorsystemen durchführbar sind. Einen alternativen Zugang zu einem geeigneten Substrat liefert die bereits vorgestellte asymmetrische Sharpless-Bishydroxylierung des Diens **18** zum 1,2-Diol **19**. Eine Hydroxygruppe des Diols muss zunächst geschützt werden, um im folgenden Schritt eine weitere Hydroxygruppe mit DHA nach der Schmidt-Prozedur zu verethern. Nach Entschützen der Hydroxygruppe soll durch Photooxygenierung das Hydroperoxid **82** generiert werden, um anschließend zum 1,2,4-Trioxan-Addukt **81** peroxyacetalisiert zu werden.

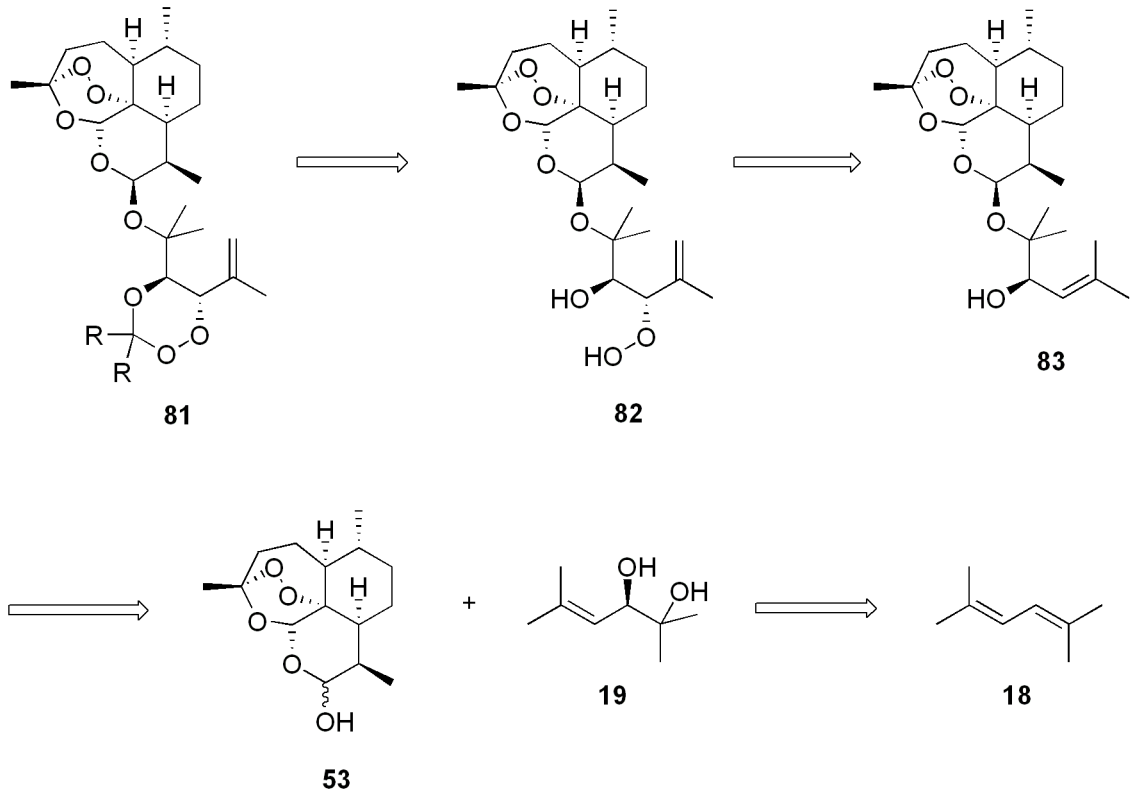


Abbildung 96 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung eines enantiomerenreinen Artemisinin-Trioxan-Adduktes.

Um zu gewährleisten, dass ausschließlich die unreaktivere tertiäre Hydroxygruppe verethert wird, musste im ersten Schritt der Synthese selektiv der sekundäre Alkohol geschützt werden. Die Reaktion mit Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte das gewünschte (*R*)-2-Hydroxy-2,5-dimethylhex-4-en-3-yl-acetat **84** in guter Ausbeute. Durch die Veretherung des Hydroxyacetats **84** mit DHA nach der Schmidt-Prozedur wurde mit 18 % Ausbeute ausschließlich das enantiomerenreine *β*-Epimer des Artemisininadduktes erhalten ($^3J_{H9H10}$ = 3.0 Hz). Als Nebenprodukt konnte Anhydro-DHA isoliert werden. Vermutlich ist der nucleophile Angriff des tertiaren Alkohols **84** durch sterische Effekte gehindert, so dass als Konkurrenzreaktion die Eliminierung von DHA zu Anhydro-DHA an Bedeutung gewinnt.

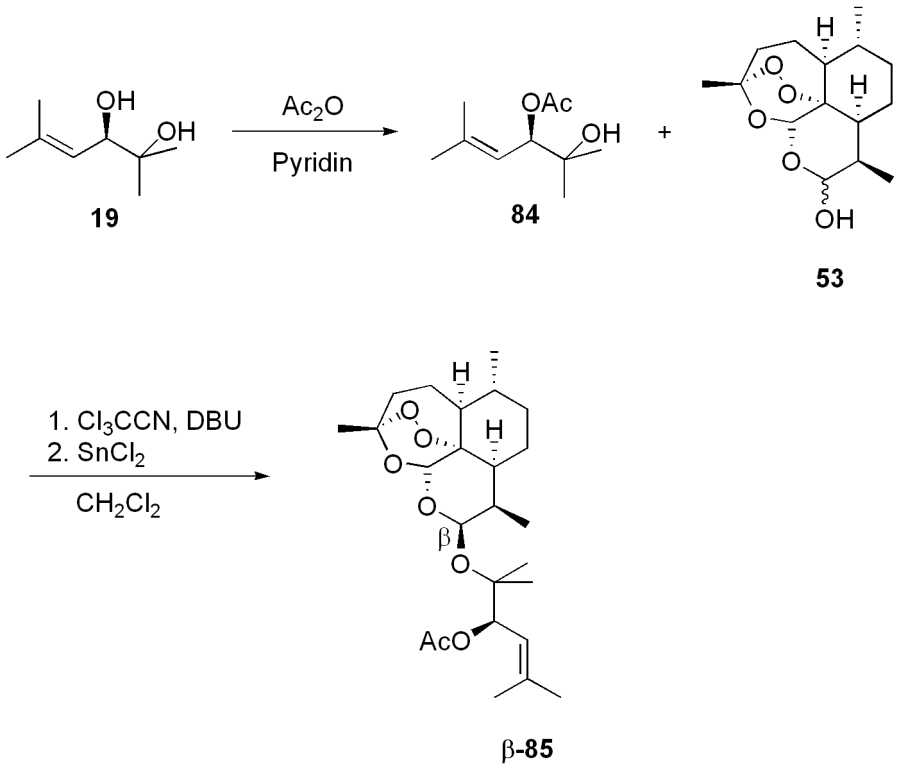
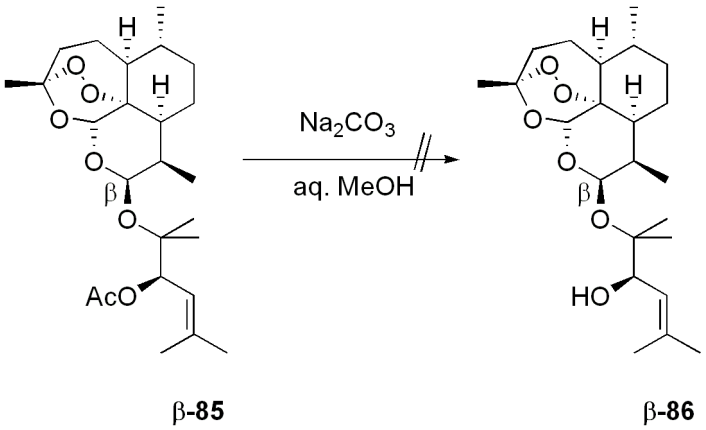


Abbildung 97 Synthese des geschützten Artemisininadduks ***β*-85**.

Für die folgende Hydrolyse wurden milde Bedingungen (Na_2CO_3, aq. MeOH) gewählt, die bei literaturbekannten Artemisininderivaten bereits erfolgreich eingesetzt wurden.[108] Bei Addukt ***β*-85** fand jedoch keine Reaktion statt und das Substrat wurde unverändert reisoliert.

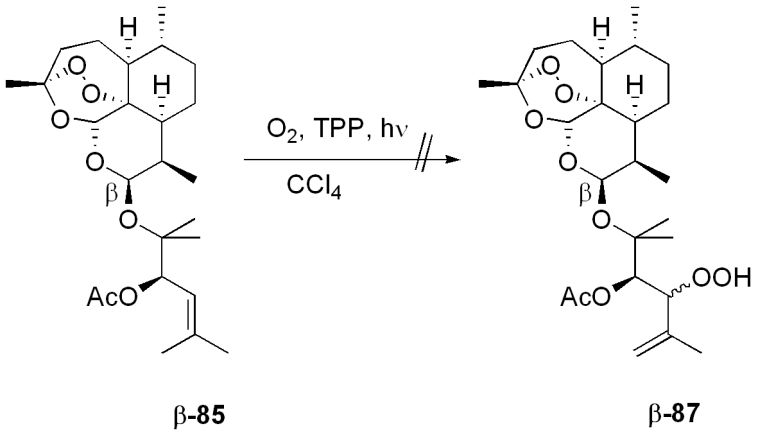


β-85 **β-86**

Abbildung 98 Entfernung der Acetylschutzgruppe.

Es wurde daher versucht, das Addukt ***β*-85** in CCl_4 zu photooxygenieren, auch wenn die En-Reaktion von Allylacetaten im Gegensatz zu Allylalkoholen kein *threo*-Selektivität zeigt. Die Schutzgruppe sollte dann in der nachfolgenden Peroxyacetalisierung durch die Lewis-Säure abgespalten werden.

Bei der Belichtung des Adduktes ***β*-85** fand jedoch keine Umsetzung statt. Auch nach 24 h Belichtung mit einer Quecksilberhochdrucklampe wurde ausschließlich das Substrat nachgewiesen. Vermutlich wird die Doppelbindung durch den Rest des Moleküls so stark abgeschirmt, dass die Addition von Singulettsauerstoff nicht stattfinden kann. Die Synthese wurde daher an dieser Stelle abgebrochen.



β-85 **β-87**

Abbildung 99 Photooxygenierung des acetylgeschützen Adduktes ***β*-85**.

3.2.4 Synthese von Artemisinin-Endoperoxid-Addukten

Neben den durch En-Reaktion leicht zugänglichen 1,2,4-Trioxanen zeigen auch Endoperoxide eine gute Wirkung gegen Malaria. Es wurde daher versucht, die zuvor entwickelten Synthesekonzepte auf die Darstellung von Artemisinin-Endoperoxid-Addukten zu übertragen. Auch hier besteht die Möglichkeit, zunächst durch eine [4+2]-Cycloaddition mit Singulett-sauerstoff das Endoperoxid **89** zu generieren, das im nächsten Schritt mit einem Artemisininderivat (Veretherung mit DHA oder Veresterung mit Artesunat) verknüpft werden kann. Eine umgekehrte Reaktionsfolge ist ebenfalls denkbar: Im ersten Schritt wird ein Dien an ein Artemisininderivat angebunden und erst anschließend zum Endoperoxid photooxygeniert.

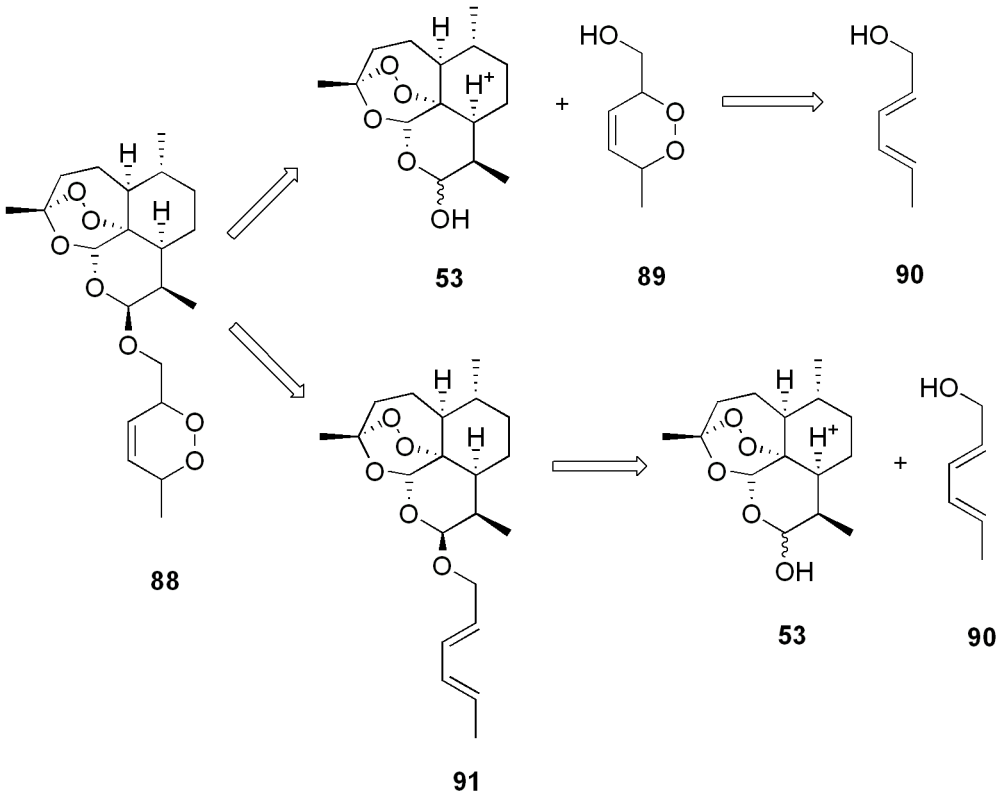


Abbildung 100 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Artemisinin-Endoperoxid-Addukten.

Es wurde der zweite Weg für die Synthese des Adduktes gewählt, da der angebundene chirale Naturstoff vielleicht den Angriff des Singulettsauerstoffs an eine Seite der Doppelbindung begünstigt und so zu einer facialen Differenzierung führen kann.

Die Veretherung von DHA mit Sorbinol **90** gemäß der Schmidt-Prozedur lieferte das gewünschte Addukt **91** in guten Ausbeuten und ausschließlich als β-Epimer. Dieses konnte

mit TPP in CCl_4 umgesetzt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung als Gemisch aus Endoperoxid-Artemisinin-Addukt **88a** und **88b** isoliert werden.

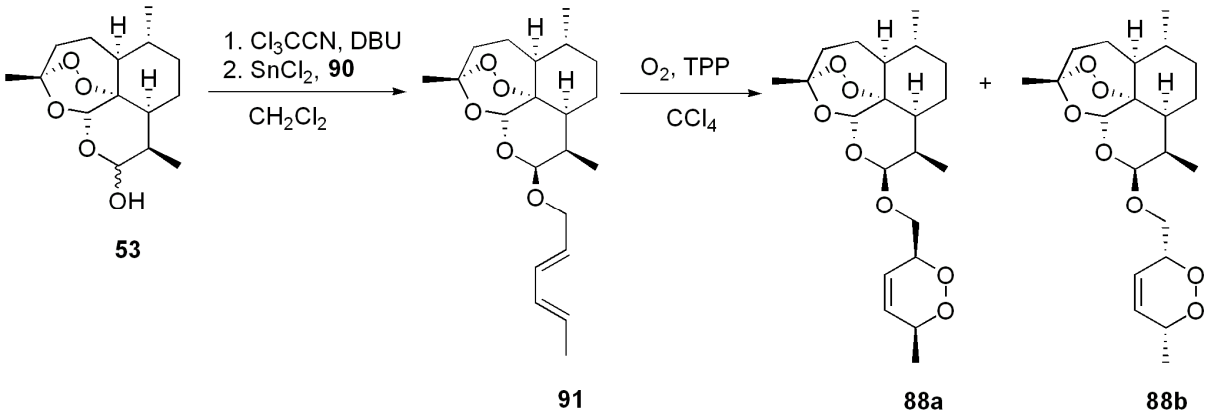


Abbildung 101 Synthese des Artemisinin-Endoperoxid-Addukts **88a/b**.

Im ^{1}H-NMR konnte gezeigt werden, dass sich bei der [4+2]-Cycloaddition zwei diastereoisomere Endoperoxide im Verhältnis 1:1.2 bildeten (Abb. 102). Ähnliche Selektivitäten wurden bereits bei der Photooxygenierung anderer Diene, die chirale Substituenten besitzen, beobachtet.[112] Die von Adam et al. mit Phenyltriazolinen gezeigte diastereofaciale Kontrolle der [4+2]-Cycloaddition von Sorbaten mit Singulettsauerstoff trat bei der Reaktion zum Endoperoxid-Artemisinin-Addukt nicht auf.[113]

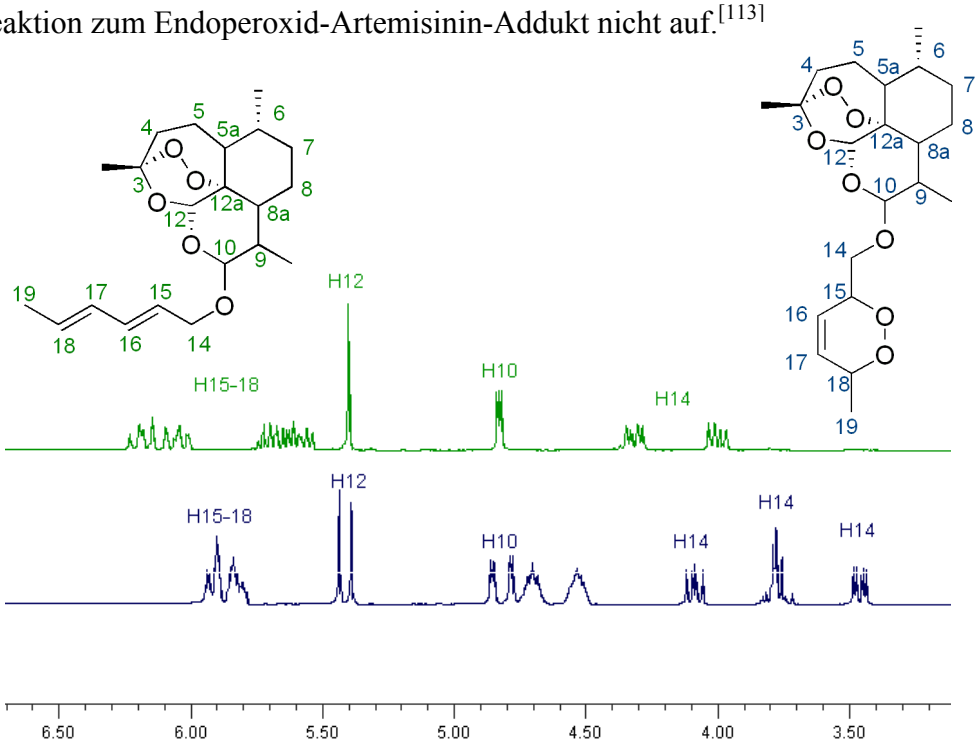


Abbildung 102 Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) von Addukt **91** (grün) und dem Diastereoisomerengemisches des Endoperoxid-Addukts **88a/b** (blau).

Die Diastereoselektivität wurde anhand der charakteristischen Signale des Artemisinins und des Endoperoxides bestimmt. Die chemische Verschiebung von H10 bei 4.8 ppm und die Kopplungskonstanten $^{3}J_{H9H10}$ von 3.1 bzw. 3.3 Hz bestätigen die ausschließliche Bildung der zwei β-konfigurierten Epimere.

Zudem wurde untersucht, ob eine Veresterung von Artesunat mit Sorbinol, gefolgt von einer [4+2]-Cycloaddition ebenfalls einen Zugang zu neuen Addukten erlauben. Es gelang jedoch nicht, nach der Veresterung von Artesunat nicht umgesetztes Sorbinol vom Addukt **92** abzutrennen, so dass dieser Reaktionsweg verworfen wurde.

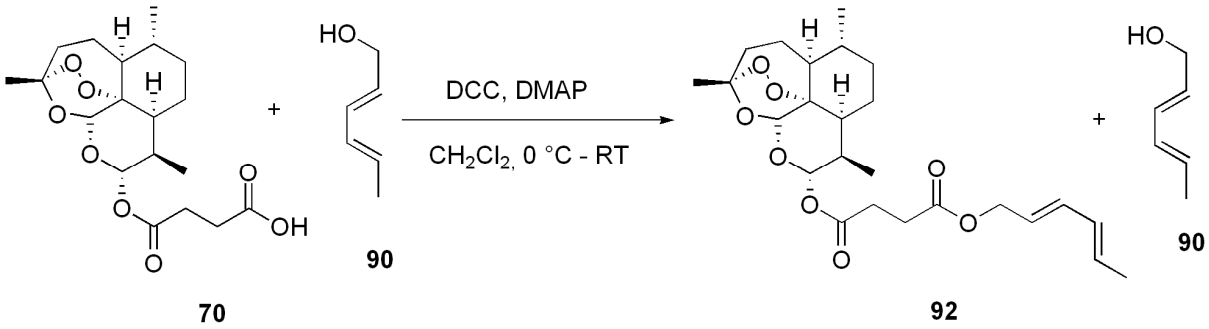


Abbildung 103 Veresterung von Artesunat **70** mit Sorbinol **90**.

Es gelang stattdessen die Veresterung von DHA mit Sorbinsäure **93** zum Addukt **94**. Wie bereits zu Beginn des Kapitels ausführlich erläutert, liefert die Acylierung von DHA ausschließlich das α-konfigurierte Addukt. Die *trans*-diaxiale Konfiguration konnte durch die im ^{1}H-NMR von **94** ermittelte Kopplungskonstante $^{3}J_{H9H10}$ von 9.9 Hz bestätigt werden. Die Photooxygenierung von **94** mit TPP in CCl_4 zeigte jedoch auch nach 12 h keine Veränderung des Substrates. Für die [4+2]-Cycloaddition zum Endoperoxid müssen daher andere Synthesewege eingesetzt werden.

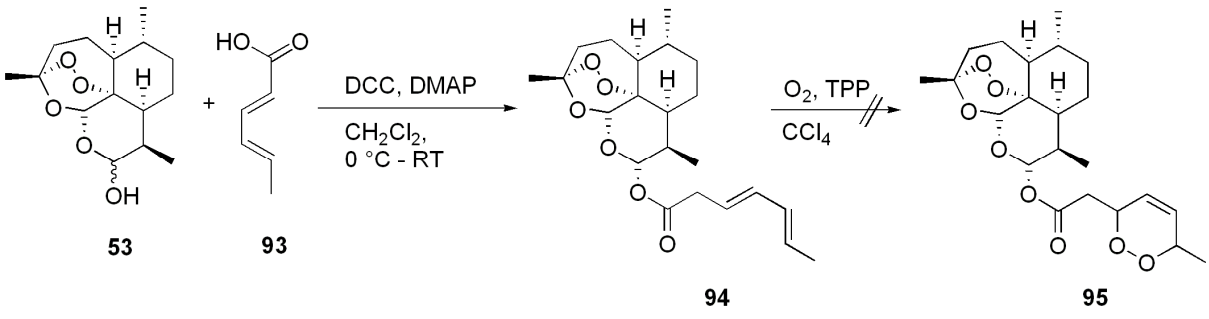


Abbildung 104 Synthese von Artemisinin-Endoperoxid-Addukte **95** aus DHA und Sorbinsäure.

3.2.5 Konvergente Synthese von Addukten aus Artemisinin und hydroxyalkylierten bicyclischen Perorthoestern

Nach der erfolgreichen Synthese von Addukten aus monocyclischen 1,2,4-Trioxanen und Artemisininderivaten sollte diese Methode auch auf eine analoge Synthese von Artemisininaddukten mit bicyclischen Perorthoestern ausgeweitet werden. Wie bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben, soll im letzten Schritt der Synthese der hydroxyalkylierte Perorthoester **98** entweder durch Veresterung mit Artesunat verknüpft oder aber mit DHA verethert werden.

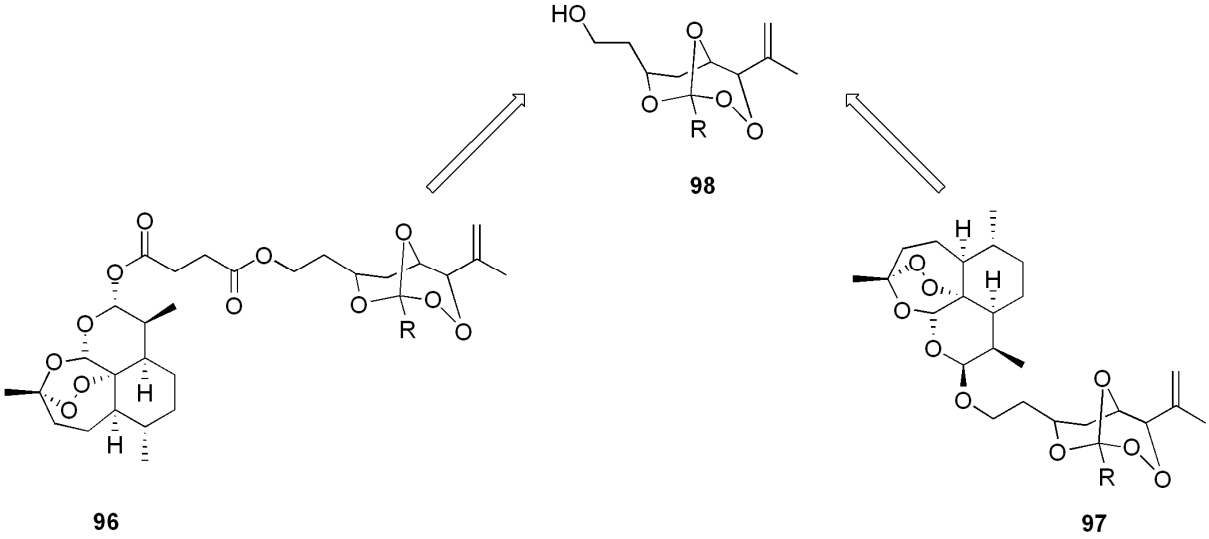


Abbildung 105 Retrosynthetische Analyse für die Darstellung von Addukten aus Artemisinin und bicyclischen Perorthoestern.

Aus Kapitel 3.2.1 ist bereits bekannt, dass es sinnvoll ist, die Hydroxyfunktion des bicyclischen Perorthoesters **98** durch eine Estergruppe zu maskieren und erst im letzten Schritt der Synthese wieder zu entschützen. Ein geeignetes Substrat mit der benötigen Schutzgruppe ist der Ketoester **100**, der durch Photooxygenierung in das *β*-Hydroperoxid **99** überführt und anschließend zum bicyclischen Perorthoester peroxyacetalisiert werden soll. Im letzten Schritt der Synthese sollte durch Reduktion der Esterfunktion das gewünschte hydroxyalkylierte bicyclische Trioxan **98** dargestellt werden.

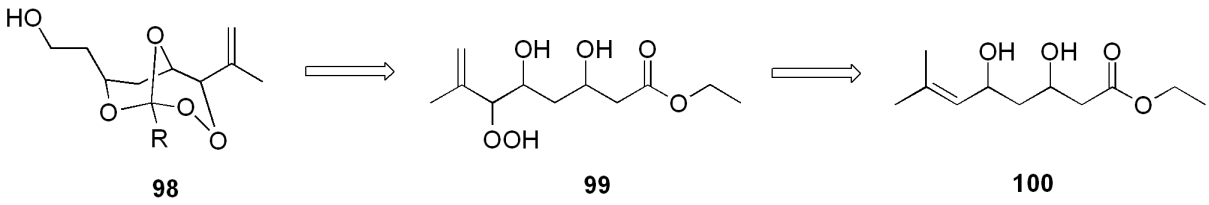


Abbildung 106 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von hydroxyalkylierten bicyclischen Perorthoestern.

Das Substrat **100** kann über eine literaturbekannte zweistufige Synthese erhalten werden. Im ersten Schritt wurden zunächst Methylcrotonaldeyhd und Ethylacetoacetat mit LDA zum Hydroxyketoester **100** umgesetzt. Die Aldolreaktion lieferte das Produkt mit 46 % Ausbeute.[114]

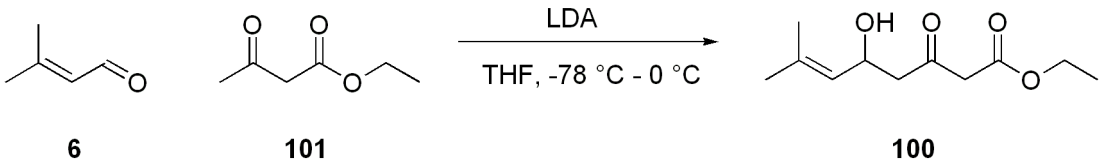


Abbildung 107 Aldolreaktion zur Synthese von β-Ketoester **100.**

Für eine diastereoselektive Reduktion des Ketons zum gewünschten 1,3-Diol stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Eine gut untersuchte Möglichkeit stellt die von Evans et al. entwickelte hydroxy-dirigierte Reduktion mit $Me_4NBH(OAc)_3$ **102** dar.[115] Bei der Reaktion wird das Reduktionsmittel an die vorhandene Hydroxygruppe gebunden, so dass ein Hydridborat entsteht. Der intramolekulare Hydridtransfer auf die Carbonylgruppe verläuft anschließend über einen sechsgliedrigen Übergangszustand, der eine bevorzugte Stereochemie einnimmt und so die Selektivität der Reduktion ermöglicht. $Me_4NBH(OAc)_3$ **102** wurde nach einer Vorschrift von Evans aus $NaBH_4$, Eisessig und Tetramethylammoniumhydroxyd-Hydrat hergestellt. Die Reduktion des *β*-Ketoesters **100** lieferte das gewünschte *anti*-konfigurierte 1,3-Diol **103** mit hoher Diastereoselektivität.[114]
Die Reduktion zum *syn*-konfigurierten 1,3-Diol **103** gelingt durch die chelatkontrollierte Reaktion mit Diethylboransäuremethylester und $NaBH_4$.[116] Der Boransäureester bildet mit den *β*-Ketonester **100** einen sechsgliedrigen Chelatkomplex mit Sesselkonformation, in dem ein extern angreifendes Hydrid-Ion des $NaBH_4$ bevorzugt von einer Seite angreift. Die Reduktion von **100** mit dieser Methode lieferte ausschließlich das *syn*-konfigurierte 1,3-Diol **103**.

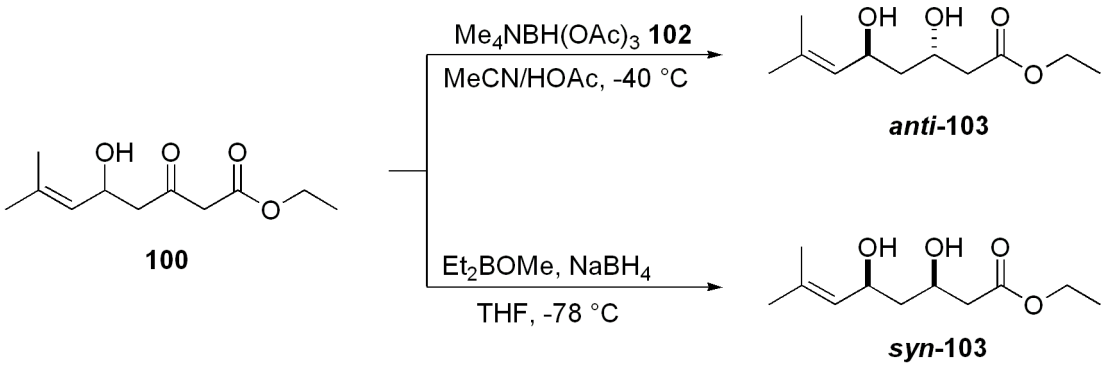


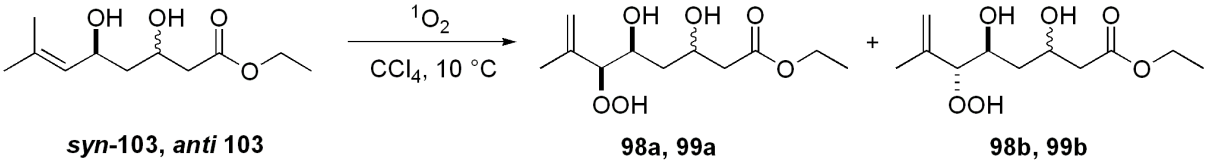
Abbildung 108 Diastereoselektive Reduktion des *β*-Ketoesters **100** zum *anti*- und *syn*-konfigurierten Diol **103**.

Das Diastereoisomerenverhältnis wurde anhand charakteristischer Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum bestimmt.

Tabelle 16 Ausbeuten, Diastereoisomerenverhältnisse und charakteristische Verschiebungen der Diole in ^{1}H- und ^{13}C-NMR.

	Ausbeute [%]	**d.r.**	**^{1}H-NMR [ppm]** **C<u>H</u>OH**	**^{13}C-NMR [ppm]** **<u>C</u>H$_{\delta}$OH**	**<u>C</u>H$_{\beta}$OH**
***anti*-103**	35	92:8	4.33/4.67	65.9	65.6
***syn*-103**	44	100	4.23/4.62	68.6	68.2

Die Photooxygenierung von ***syn-*** und ***anti*-103** lieferte die korrespondierenden Hydroperoxide in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität (Tabelle 17). Die Belichtungsprodukte konnten ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt werden.



***syn*-103, *anti* 103** **98a, 99a** **98b, 99b**

Abbildung 109 Photooxygenierung der Bishomoallylalkohole ***syn-*** und ***anti*-103**.

Eine ausführliche Diskussion der Belichtungsexperimente befindet sich in Kapitel 3.3.

Tabelle 17 Ausbeute und Diastereoisomerenverhältnis der Photooxygenierung von ***syn*-103** und ***anti*-103**.

	Ausbeute[%]	**d.r.**
98	100	75:25
99	100	84:16

Die Kondensation des *syn*-konfigurierten Hydroperoxids mit Trimethylorthoacetat wurde nach der beschriebenen Methode mit katalytischen Mengen PPTS in Dichlormethan durchgeführt und lieferte die gewünschten bicyclischen Perorthoester. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung gelang die Trennung der diastereoisomeren Bicyclen **104a** und **104b**.

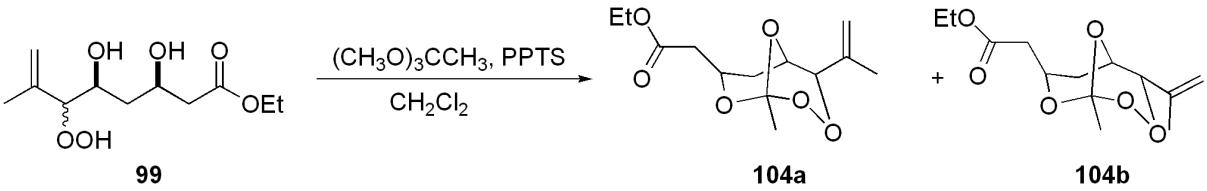


Abbildung 110 Peroxyacetalisierung zum bicyclischen Perorthoester.

^{1}H- und ^{13}C-NMR der funktionalisierten Perorthoester **104a** und **104b** zeigen ähnliche chemische Verschiebungen wie die zuvor beschriebenen Trioxane.

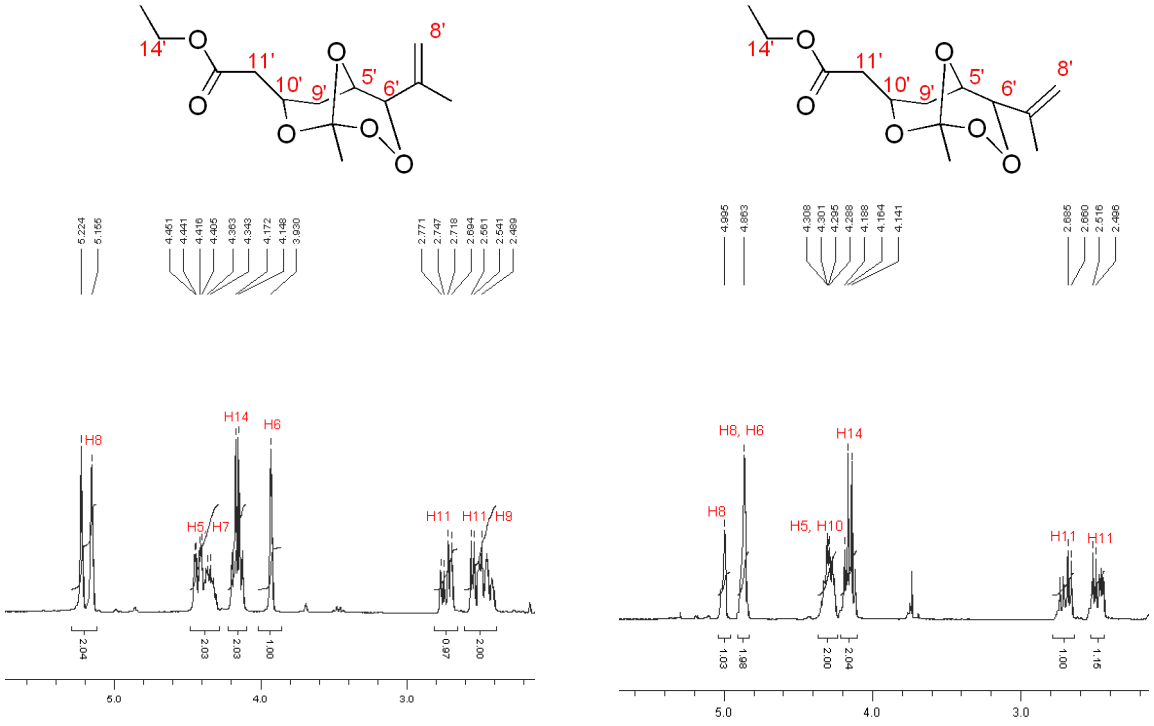


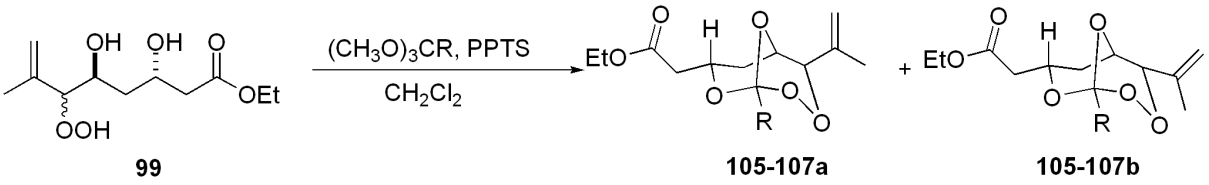
Abbildung 111 Ausschnitte aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) der getrennten bicyclischen Perorthoester **104a** (links) und **104b** (rechts).

Zudem tritt auch hier bei dem *endo*-konfigurierten Minderdiastereoisomer eine Tieffeldverschiebung des Peroxywasserstoffatoms H6‘ von 0.9 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum auf (Tab. 18 und Abb. 111). Daher besitzten die Perorthoester **104a** und **104b** vermutlich eine ähnliche relative Konfiguration wie die in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Bicyclen.

Tabelle 18 Ausbeute und chemische Verschiebung charakteristischer Signale in ^{1}H-NMR der Perorthoester **104a** und **104b**.

	Ausbeute [%]	**^{1}H-NMR [ppm]**	
		CHO	**CHOO**
104a	35.5	4.34/4.42	3.93
104b	18.4	4.29	4.86

Die PPTS-katalysierte Reaktion des *anti*-konfigurierten Hydroperoxids ***anti*-99** mit verschiedenen Orthoestern lieferte die bicyclischen Perorthoester in mäßigen Ausbeuten.



99 **105-107a** **105-107b**

Abbildung 112 Peroxyacetalisierung zu den bicyclischen Perorthoestern **105-107**.

In Tabelle 19 sind die Ausbeuten und charakteristische chemische Verschiebungen der verschiedenen bicyclischen Perorthoester aufgelistet. Es gelang für die Verbindungen **106a** und **107a**, ausschließlich das *exo*-konfigurierte Diastereoisomer zu isolieren.

Tabelle 19 Ausbeuten, Diastereoisomerenverhältnisse und charakteristische Verschiebungen im ^{1}H-NMR.

	R =	**Ausbeute [%]**	**d.r**	**^{1}H-NMR [ppm]**	
				CH$_{10'}$O	**CHOO**
105a	Me	18	81:19	5.34	4.42
105b				-	5.05
106a	Et	39	-	5.23	4.42
107a	*n*Pr	19	-	5.22	4.39

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **106a** zeigt die bereits aus Kapitel 3.1.3 bekannten charakteristischen Verschiebungen von H5‘ und H6‘. Das Wasserstoffatom H10‘ ist jedoch im Vergleich zu unsubstituierten Perorthoestern um fast 1.5 ppm tieffeldverschoben. Dies wird durch die festgelegte *anti*-Konfiguration der Hydroxygruppen verursacht, da H10‘ im Bicyclus nur in die Richtung der Sauerstoffbrücke orientiert sein kann und dadurch stärker

entschirmt wird. Eine genaue Zuordnung aller Signale erfolgte über Analyse der Korrelationsspektren.

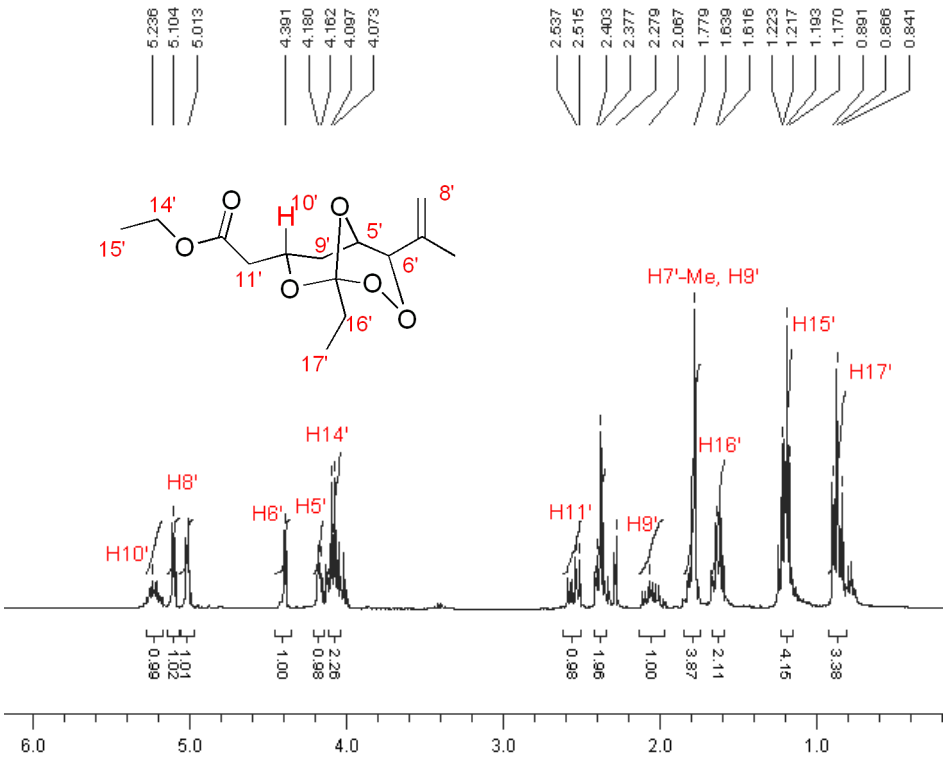


Abbildung 113 ^{1}H-NMR-Spektrum des bicyclischen Perorthoesters **106a** (300 MHz, $CDCl_3$).

Die Reduktion mit $LiBH_4$ zur Synthese von hydroxyalkylierten bicyclischen Perorthoestern wurde mit den getrennten Diastereoisomeren **104a** und **104b** durchgeführt. Das *exo*-konfigurierte Hauptdiastereoisomer reagierte unter den bekannten Bedingungen nur langsam zum gewünschten Produkt und konnte daher nur in Spuren isoliert werden.
Die Reduktion des *endo*-konfigurierten Diastereoisomers **104b** verlief dagegen sehr rasch und lieferte den hydroxyalkylierten Perorthoester **108b** in guten Ausbeuten.

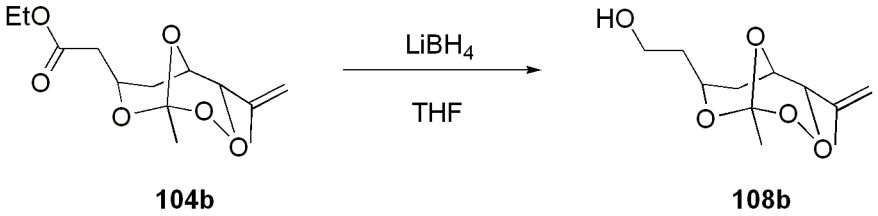


Abbildung 114 Reduktion zum hydroxyalkylierten bicyclischen Perorthoester **108b**.

Sowohl die NMR- als auch IR-Analyse bestätigten die Reduktion des Esters zum Alkohol. Das charakteristische Signal der Esterfunktion bei 1733 cm^{-1} ist nicht mehr vorhanden, während die breite Bande im Bereich von 3300 cm^{-1} die Bildung einer Hydroxygruppe zeigt. Im ^{13}C-NMR zeigte das Perorthoesterkohlenstoffatom bei 114 ppm, dass die fragile Peroxybindung in der Reaktion unverändert vorliegt.

Anschließend wurden Artesunat mithilfe von DCC und DMAP mit dem hydroxyalkylierten Trioxan **108b** verestert. Das Addukt ***α*-109** konnte in 49 % Ausbeute isoliert werden und lag, wie erwartet, ausschließlich als *α*-Epimer vor. Da der hydroxalkylierte Perorthoester als racemische Mischung eingesetzt wurde, bildeten sich zwei diastereoisomere Formen des *α*-Epimers.

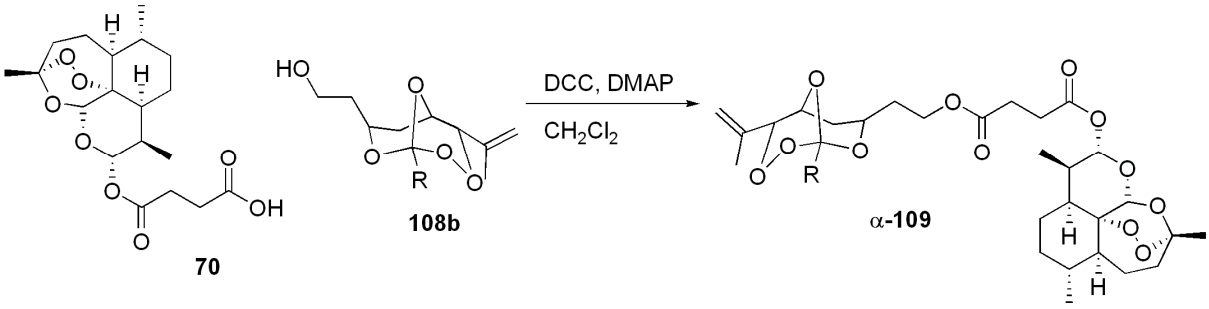


Abbildung 115 Veresterung von Artesunat mit dem hydroxyalkylierten bicyclischen Perorthoester ***α*-109**.

In Abb. 116 ist ein Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von ***α*-109** abgebildet. Der Wert der Kopplungskonstante von H10 bei 5.8 ppm beträgt 9.9 Hz und bestätigt, dass ausschließlich das *α*-Epimer des Adduktes vorliegt. Unter dem Signal des Methylenwasserstoffatoms H8‘ bei 4.86 ppm befindet sich zudem das Signal des Wasserstoffatoms H5‘, welches für einen *endo*-konfigurierten bicyclischen Perorthoester charakteristisch ist.

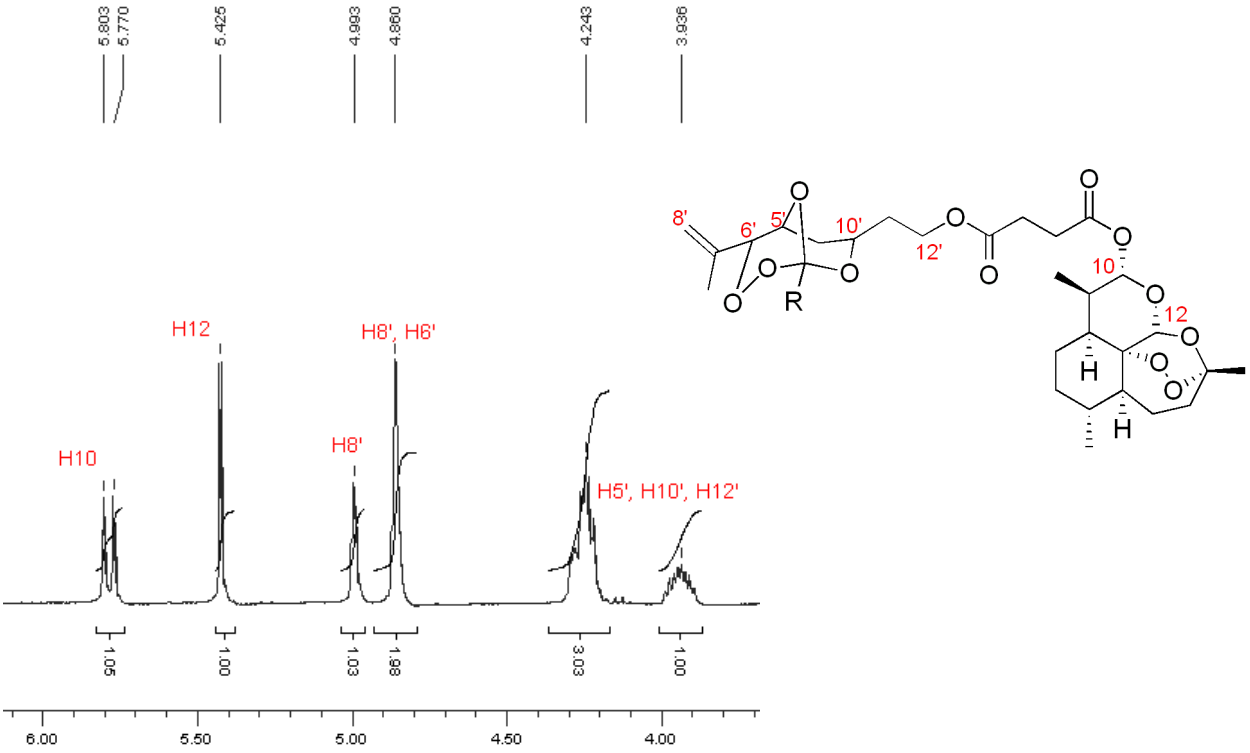


Abbildung 116 Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von **α-109** (300 MHz, $CDCl_3$).

Es war jedoch nicht möglich, das hydroxyalkylierte Trioxan **108b** mit DHA nach der Schmidt-Prozedur zu verethern. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte lediglich das Eliminierungsprodukt Anhydro-DHA **66**.

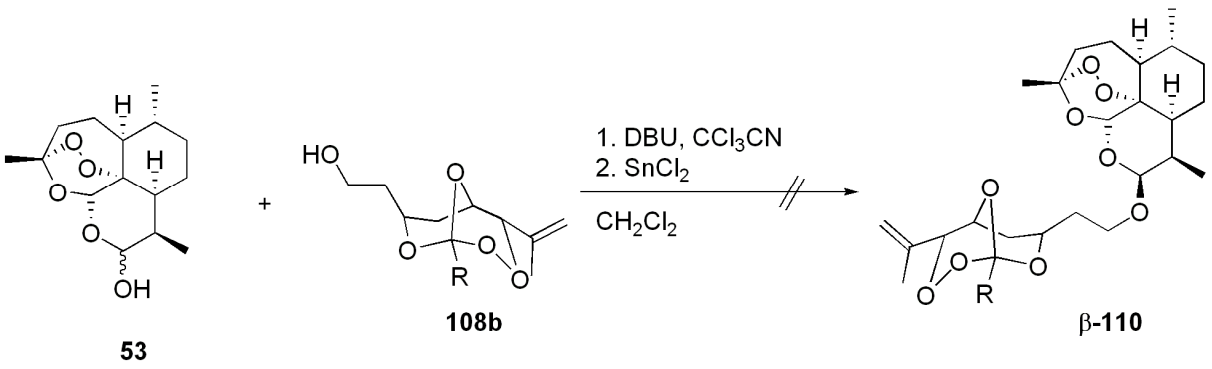


Abbildung 117 Veretherung des hydroxyalkylierten Perorthoesters **108b** mit DHA nach der Schmidt-Prozedur.

3.2.6 Synthese von Addukten aus Artemisinin und Porphyrinen

Posner et al. gelang in einer drei- bis fünfstufigen Synthese die Darstellung verschiedener Artemisinindimere, die neben einer sehr hohen Wirksamkeit gegen Malaria auch vielversprechende cyctotoxische Aktivität gegen Tumorzellen besitzen.[117] Ausführliche Untersuchungen zur Wirksamkeit von Artemisinin und seinen Derivaten in der Krebstherapie wurden von Efferth durchgeführt[44]; erste positive Ergebnisse lieferte eine klinische Studie zur Behandlung von Uveamelanomen mit Artesunat.[43]
Vermutlich beruht die Wirksamkeit der Artemisininderivate gegen Tumorzellen, wie bei der Malaria, auf einem komplexen Mechanismus, der sowohl die Alkylierung wichtiger Proteine, als auch oxidativen Stress gegen Tumorzellen beinhaltet und eisenabhängig verläuft.

In den letzten Jahren lieferte auch die Photodynamische Therapie (PDT) zur Behandlung von Tumoren erste klinische Erfolge. Die PDT basiert auf der Idee, dass ein dem Körper zugeführter Photosensibilisator durch Belichtung mit Licht im Wellenlängenbereich von 600-1300 nm angeregt wird und dabei Singulettsauerstoff generiert. Dieser führt in seiner direkten Umgebung zu irreversiblen Schädigungen der Zelle. Häufig verwendete Photosensibilisatoren der PDT sind Porphyrinderivate, die sich bevorzugt in Tumorzellen anreichern. Dieser Umstand und die kurze Lebensdauer von Singulettsauerstoff ermöglichen eine selektive Schädigung der erkrankten Zellen, so dass die PDT eine geringe Gentoxizität besitzt.[118]

Die Kombination von Artemisinin- und Porphyrinderivaten in einem Molekül könnte die Effektivtät der Wirkstoffe in der PDT erhöhen. Für die Synthese eines Adduktes der Wirkstoffe bietet sich die vierfache Veresterung oder Veretherung des kommerziell erhältlichen Tetrahydroxyphenylporphyrins **111** mit einem Artemisininderivat an.

Die geringe Löslichkeit des Porphyrins in unpolaren Lösungsmitteln bedingt, dass für die Veresterung mit Artesunat THF anstelle von Dichlormethan verwendet werden muss. Das veresterte Produkt löst sich dagegen in Dichlormethan, so dass die bei der Reaktion mit DCC entstehenden Harnstoffderivate durch Extraktion mit Wasser abgetrennt werden können. Säulenchromatographische Aufarbeitung des Rohproduktes lieferte das vierfach veresterte Porphyrin-Addukt ***α*-112** in 34 % Ausbeute.

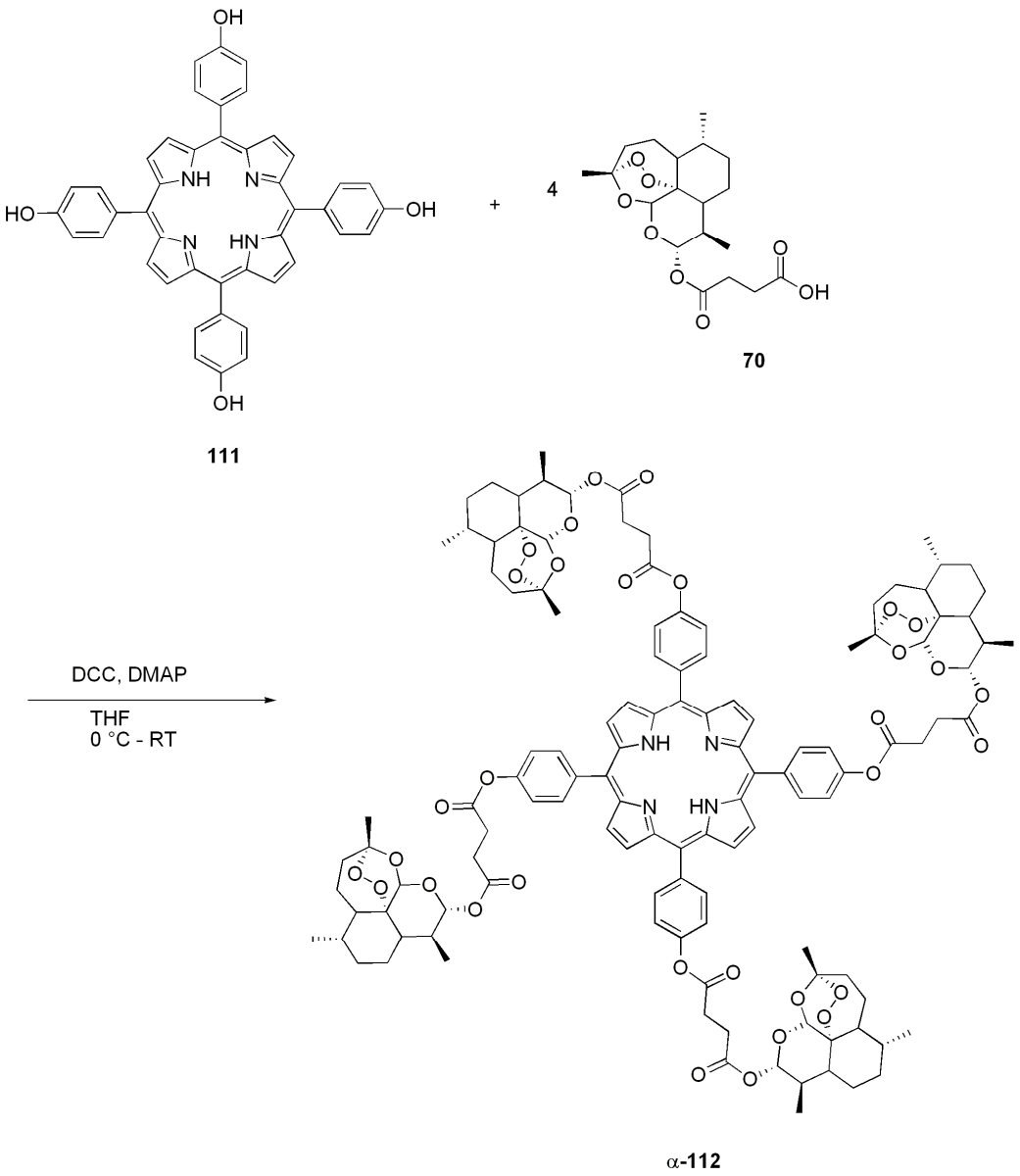


Abbildung 118 Synthese des mit Artesunat vierfach veresterten Porphyrin-Adduktes ***α*-112**.

Das Produkt wurde in Form eines violetten Pulvers isoliert. Sowohl die Analysen des IR- als auch der NMR-Spektrums bestätigten die vierfache Veresterung des Porphyrins.

Im IR-Spektrum des Produktes wird die charakteristische Esterbande bei 1750 cm^{-1} gemessen, nicht jedoch die breite Bande einer Hydroxygruppe oberhalb von 3000 cm^{-1}.

Im Gegensatz zu den Spektren der Ausgangsverbindungen können auch im ^{1}H-NMR keine Hydroxygruppen nachgewiesen werden. Charakteristische Signale des Porphyrins **111** und des Artesunats befinden sich im ^{1}H-NMR-Spektrum im Bereich von 5 bis 9 ppm (siehe Abb. 119) Das Verhältnis der Integrale dieser Signale bestätigen die vierfache Veresterung des Porphyrin mit Artesunat.

Die Kopplungskonstante von H10 des Artesunats beträgt 9.9 Hz und bestätigt, dass alle Artemisininreste als α-konfigurierte Epimere vorliegen. Es liegt ein hochsymmetrisches Molekül vor, da im Spektrum die chemischen Verschiebungen für alle vier Artemisininsubstituenten identisch sind.

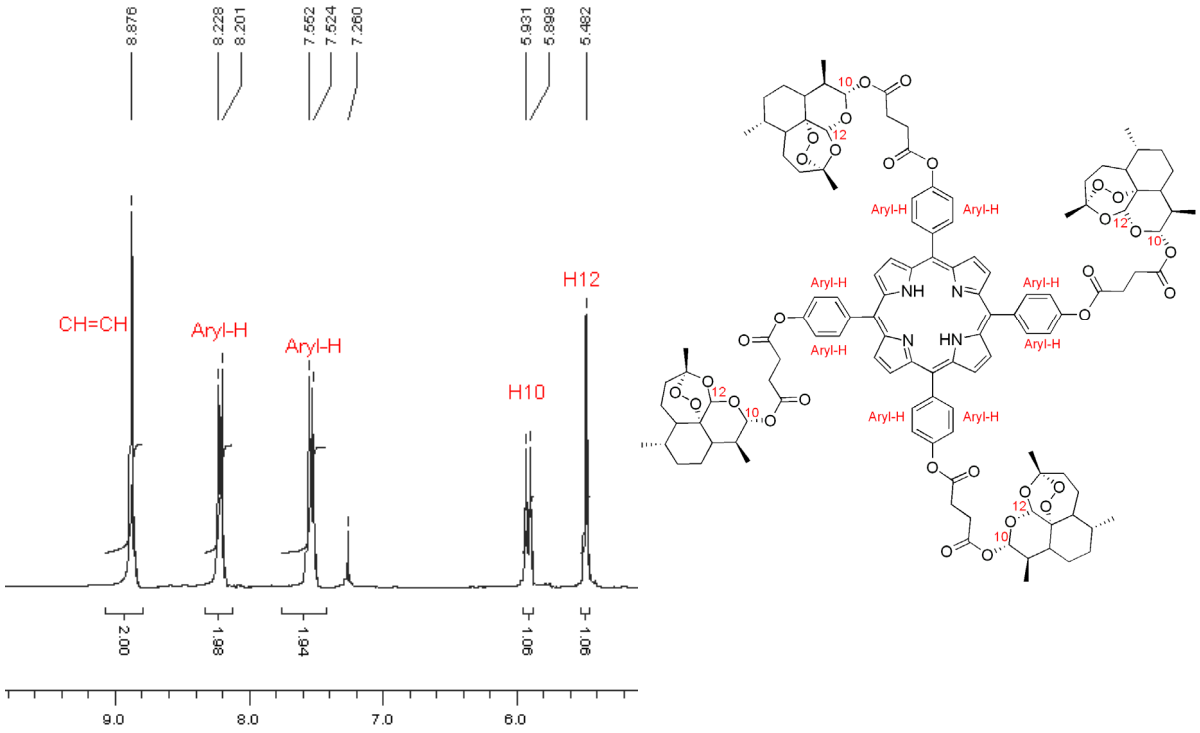


Abbildung 119 Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von ***α*-112** (300 MHz, $CDCl_3$).

Die Veretherung des Porphyrins **111** mit DHA nach der Schmidt-Prozedur lieferte nicht das gewünschte Addukt. Vermutlich ist die Etherbindung zu starr und kurz, so dass die sterische Abstoßung zwischen dem Artemisininderivat und dem Porphyrin eine Reaktion verhindert.

3.3 Photooxygenierungsexperimente

Die Photooxygenierung von Allylalkoholen wurde bereits ausgiebig untersucht. Ein geeignetes Substrat zur Untersuchung der Diastereoselektivität der En-Reaktion ist der durch Reduktion von Mesityloxid leicht zugängliche Allylalkohol Mesitylol **113**.

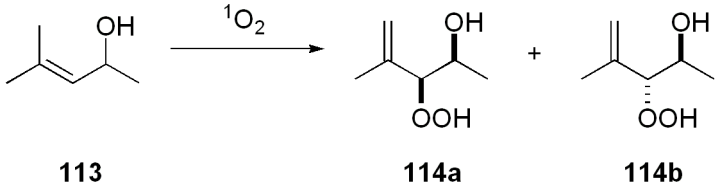


Abbildung 120 Photooxygenierung von Mesitylol.

Die Photooxygenierung zeigt in chlorierten Lösungsmitteln eine hohe *threo*-Selektivität, die auf den dirigierenden Effekt der Hydroxygruppe zurückgeführt wird. In der nachfolgenden Tabelle sind die Diastereoisomerenverhältnisse der Photooxygenierung von Mesitylol in verschiedenen Reaktionsmedien aufgeführt.

Tabelle 20 Lösungsmitteleffekte und Produktverteilung der Photooxygenierung von Mesitylol.

Reaktionsmedium	**Ausbeute [%]**	**d.r.**
CCl_4	96	93:7[13]
CH_2Cl_2	96	90:10[13]
PS-DVB	83	80:20[119]
MeOH	96	73:27[13]

Im Gegensatz dazu verläuft die Photooxygenierung von Homoallylalkohol **115** völlig unselektiv im Bezug auf Regio- und Diastereochemie.[120] Grund hierfür ist die fehlende 1,3-Allylspannung im Substrat, ohne die keine bevorzugte Konformation für die Addition des Singulettsauerstoffs vorliegt. Wegen des *gem*-Effektes kann die Regioselektivität der Reaktion jedoch durch einen zusätzlichen Aryl- oder Silylsubstituenten an der Doppelbindung deutlich erhöht werden.[121],[122]

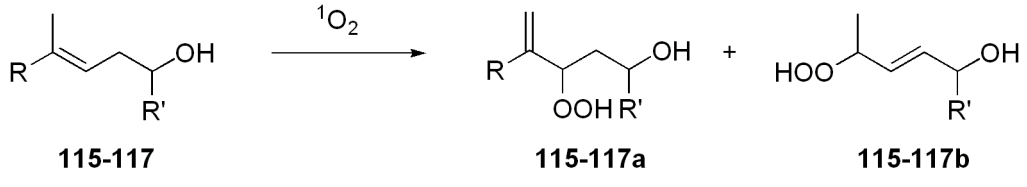


Abbildung 121 Photooxygenierung von Homoallylalkoholen.

Tabelle 21 Regioselektivität der Photooxygenierung verschiedener Homoallylalkohole.

	R =	**R‘ =**	**a**	**b**
115	H	Me	60 (d.r.50:50)	40 (d.r.50:50)
116	$PhMe_2Si$	Me	100 (d.r.50:50)	0
117	Ph	H	100	0

Für die Synthese der hydroxyalkylierten Trioxane (Kapitel 3.2.1) wurde der *β*-Hydroxyester **58** photooxygeniert. Es wurde erwartet, dass die allylständige Hydroxygruppe eine hohe *threo*-Selektivität der Singulettsauerstoff-Addition bewirkt. Die Belichtung des Esters in CCl_4 lieferte jedoch ein Diastereoisomergemisch der Hydroperoxide **59a** und **59b**.

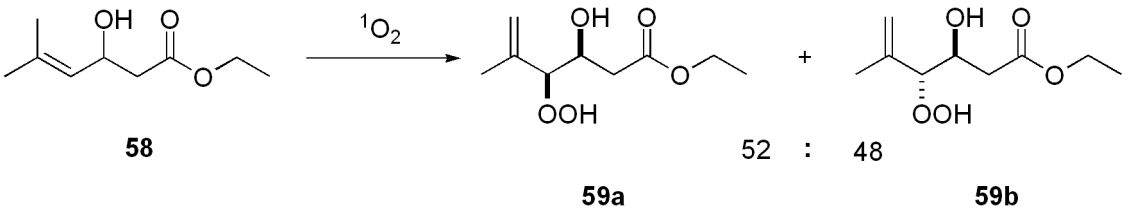


Abbildung 122 Photooxygenierung des *β*-Hydroxyesters **58**.

Vergleichbar schlechte Diastereoselektivitäten beobachteten auch Dussault et al. bei der Photooxygenierung eines Hydroxymethylesters.[102] Durch IR-Messungen des Esters in Lösung konnten sie zeigen, dass starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen vorliegen und so die dirigierende Wirkung der Hydroxygruppe verhindert wird.

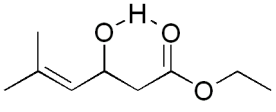


Abbildung 123 Wasserstoffbrückenbindung im Substrat verhindert den dirigierenden Hydroxyeffekt.

Auch der Einfluss einer weiteren Hydroxygruppe im Substrat wurde bereits von Dussault et al. untersucht.[102] Er beobachtete für Bishomoallylalkohole hohe Diastereoselektivitäten für die Photooxygenierung, obwohl es auch hier denkbar ist, dass die dirigierende Wirkung der allylständigen Hydroxygruppe durch Wasserstoffbrückenbindung mit der zweiten Hydroxygruppe blockiert wird. IR-Messungen in Lösung zeigten aber, dass bei 1,3-funktionalisierten Bishomoallylalkoholen nur schwache intramolekulare Wasserstoff-

brückenbindungen ausgebildet werden und so die dirigierende Wirkung der Hydroxygruppe möglich ist.

Die Photooxygenierung des Bishomoallylalkohols **8a** in CCl_4 lieferte daher wie erwartet das Hydroperoxid-Diol **20** mit guter Diastereoselektivität und in hoher Ausbeute.

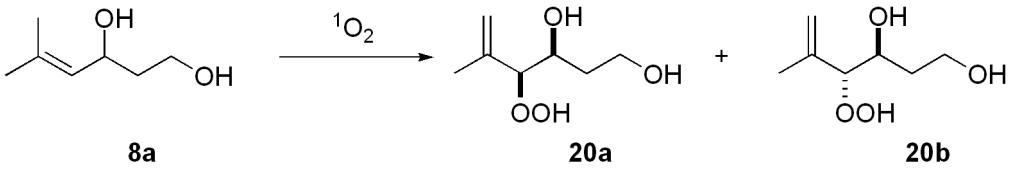


Abbildung 124 Photooxygenierung des Bishomoallyalkohols **8a**.

Wurde für die Belichtung statt einer Quecksilberhochdrucklampe eine Halogenlampe verwendet, war die Ausbeute trotz längerer Reaktionszeit geringer. Die Photooxygenierung von **8a** in einer Polystyrol-Matrix zeigte eine geringere Diastereoselektivität und Ausbeute als die Reaktion in Lösung.

Tabelle 22 Ausbeuten und Diastereoisomerenverhältnisse der Photooxygenierung des Bishomoallylalkohols **8a** unter verschiedenen Bedingungen.

Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]	d.r.
Hg-Lampe, CCl_4	94	83:17
Halogenlampe, CCl_4	81	82:18
PS-DVB	70	76:24

Sehr hohe Diastereoselektivitäten konnten auch bei der Photooxygenierung der substituierten Bishomoallylalkohole **17a-c** in CCl_4 mit einer Quecksilberhochdrucklampe beobachtet werden. Eine besonders hohe *threo*-Selektivität zeigten die arylsubstituierten Diole **17a** und **17c**, die vermutlich auf sterische Effekte der Substituenten zurückzuführen ist. Allerdings waren die Ausbeuten dieser Photooxygenierungen nur mäßig und es bildeten sich während der Belichtung komplexe Zersetzungsprodukte.

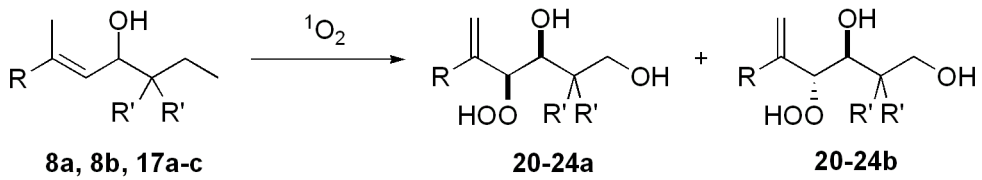


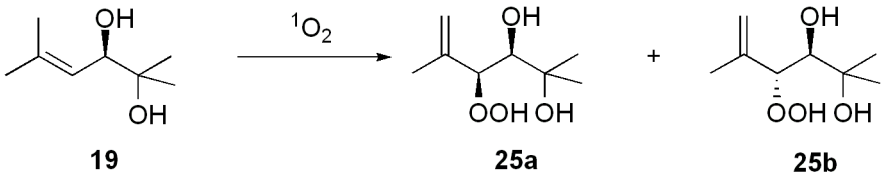
Abbildung 125 Photooxygenierung von Bishomoallylalkoholen.

Sowohl Adam et al. als auch Dussault et al. beobachteten, dass das Signal des CH(OOH)-Wasserstoffatoms im *erythro*-konfigurierten Diastereoisomer im ^{1}H-NMR-Spektrum relativ zu dem des *threo*-konfigurierten Diastereoisomers in den meisten Fällen tieffeldverschoben ist [30]. Dieses Verhalten wurde sowohl bei dem γ-Hydroperoxid-Hydroxyester **59** als auch bei dem Hydroperoxid **20** beobachtet, nicht jedoch bei dem dimethylierten Hydroperoxid **21**.

Tabelle 23 Ausbeute, Diastereoselektivität der Photooxygenierungen mit der Hg-Lampe in CCl_4 sowie charakteristische chemische Verschiebungen der Diastereoisomere **59** und **20-24** im ^{1}H-NMR.

	R =	**R' =**	**Ausbeute [%]**	**d.r.**	**^{1}H-NMR [ppm]**	
					threo (a)	***erythro (b)***
59	Ester		100	48:52	4.33	4.41
20	Me	H	94	83:17	4.17	4.27
21	Me	Me	100	94:6	4.40	4.24
22	Ph	H	100	100	4.78	-
23	4-MeOPh	H	37	95:5	4.62	-
24	β -Naphthyl	H	40	100	4.65	-

Die Photooxygenierung des 1,2-Diols **19** lieferte mit 83 % Ausbeute und hoher Diastereoselektivität (d.r. 87:13) das *threo*-konfigurierte Hydroxyhydroperoxid **25a**.



19 **25a** **25b**

Abbildung 126 Photooxygenierung von 1,2-funktionalisierten Substraten.

Die Bestimmung des Diastereoisomerenverhältnisses erfolgte anhand der Signale des Hydroperoxywasserstoffatoms von **25a** und **25b** im ^{1}H-NMR-Spektrum. Wie bei dem dimethylierten 1,3-Diol **8b** war auch hier das Hydroperoxywasserstoffatom des *threo*-Diastereoisomers relativ zum *erythro*-Diastereoisomer tieffeldverschoben.

Tabelle 24 Chemische Verschiebung des Peroxykohlenstoff- und wasserstoffatoms von **25** im ^{1}H- und ^{13}C-NMR.

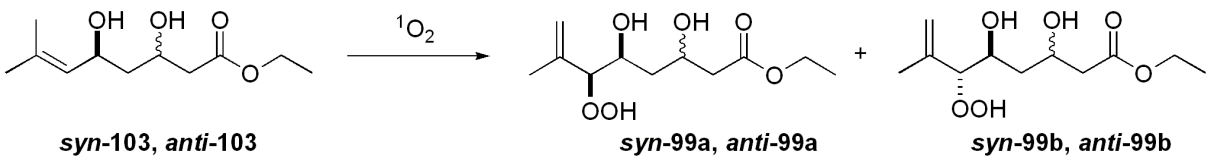
	^{1}H-NMR [ppm] **C<u>H</u>OO**	**^{13}C-NMR** **<u>C</u>HOO**
25a	4.61	87.0
25b	4.36	89.9

Die besten Ergebnisse für die Photooxygenierung wurden erreicht, wenn das Diol in CCl_4 mit einer Quecksilberhochdrucklampe belichtet wurde. Eine Reaktion in Polystyrol war nur bei einer Kühlung der Polymermatrix auf mindestens 0 °C möglich, zeigte jedoch in der Festphase keine Diastereoselektivität und lieferte auch nach verlängerten Belichtungszeiten nur eine moderate Ausbeute. Wurde die Photooxygenierung in der Festphase bei höheren Temperaturen durchgeführt, zersetzten sich das Substrat und das Produkt vollständig.

Tabelle 25 Ausbeute und Diastereoisomerenverhältnis der Photooxygenierung von **19** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Reaktionsbedingungen	**Ausbeute [%]**	**d.r.**
Hg-Lampe, CCl_4	83	87:13
Halogen-Lampe, CCl_4	75	84:16
PS-DVB, RT	-	-
PS-DVB, 0 °C	69	52:48

Eine Mittelstellung zwischen den untersuchten Substraten nahmen die *β*-Hydroxyester ***syn*-103** und ***anti*-103** ein. Die Hydroxygruppe in der *β*-Position können sowohl mit der Carbonylgruppe als auch mit der *δ*-Hydroxyfunktion intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Es ist daher anzunehmen, dass die Diastereoselektivität der Photooxygenierung bei diesen Verbindungen höher ist als bei dem *β*-Hydroxyester **58**.



***syn*-103, *anti*-103** ***syn*-99a, *anti*-99a** ***syn*-99b, *anti*-99b**

Abbildung 127 Photooxygenierung von *δ,β*-Dihydroxyester **103**.

Die Belichtung der Substrate lieferte die Hydroperoxide ***syn*-99** und ***anti*-99** in hohen Ausbeuten und moderaten bis guten Diastereoselektivitäten.

Tabelle 26 Ausbeute und Diastereoisomerenverhältnis der Photooxygenierung der Ester **98** und **99**.

	Ausbeute [%]	**d.r.**	**^{1}H-NMR [ppm] C<u>H</u>OO**	
			threo (a)	***erythro (b)***
98	100	76:24	4.18	4.35
99	100	81:19	4.23	4.35

Wie von Adam und Dussault berichtet, ist auch hier das Hydroperoxywasserstoffsignal des *erythro*-konfigurierten Minderdiastereoisomers im ^{1}H-NMR-Spektrum relativ zum Hauptdiastereoisomer tieffeldverschoben. In Tabelle 26 sind die wichtigsten NMR-Daten dieser Hydroperoxide zusammengefasst.

3.4 Strukturelle Besonderheiten der synthetischen Artemisinin-Addukte

Eine Peroxidbindung ist umso reaktiver, je länger der Abstand zwischen den Sauerstoffatomen ist. Es besteht daher vermutlich auch eine Korrelation zwischen der Peroxid-Bindungslänge in Artemisinin und seiner Aktivität gegen Malaria. Der durchschnittliche O-O-Abstand in literaturbekannten, kristallinen Artemisininderivaten beträgt 1.471 Å, während für Artemisinin selbst Werte zwischen 1.466 - 1.474 Å angegeben werden.[123]

Die Artemisinin-1,2,4-Trioxan-Addukte **67** und **69** ließen sich in kristalliner Form isolieren und röntgenographisch untersuchen. Auf diese Weise konnten die Peroxid-Bindungslängen der Artemisinin-Anteile und der 1,2,4-Trioxan-Einheiten bestimmt werden. In der folgenden Tabelle sind die gemessenen Peroxid-Bindungslängen der Addukte aufgelistet.

Tabelle 27 O-O-Bindungslängen in den Artemisinin-1,2,4-Trioxan-Addukten.

Addukt	**O-O-Abstand** $_{\textbf{Artemisinin}}$ **[Å]**	**O-O-Abstand** $_{\textbf{Trioxan}}$ **[Å]**
67	1.480	1.461
69	1.471	1.482

Die Peroxidbindung in Addukt **67** ist mit 1.461 Å am kürzesten, während die Peroxidbindung in den Artemisinin-Einheiten in beiden Addukten fast gleichlang ist. Der größte Abstand zwischen den Sauerstoffatomen wird in dem Trioxan von Addukt **69** gemessen. Daher zeigt wahrscheinlich die Peroxid-Bindung des Adamantan-substituierten Adduktes **69** die höchste Aktivität. Diese Vermutung korreliert mit der Beobachtung, dass insbesondere mit Cyclohexan und Adamantan spirocyclisch verknüpfte Trioxane eine hohe Aktivität gegen Plasmodien zeigen.

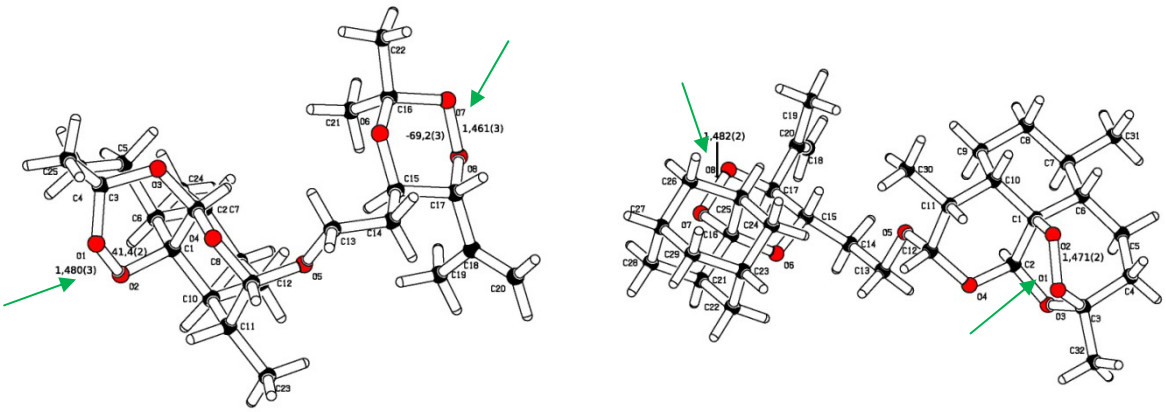


Abbildung 128 Bindungslängen der Peroxid-Bindungen in den Artemisinin-1,2,4-Trioxan-Addukten (links mit Addukt **67**, rechts Addukt **69,** Pfeile zeigen die Peroxidbindungen im Molekül).

Eine Bestätigung für die Theorie, dass die Aktivität der Peroxidbindung in Malariawirkstoffen von der Länge der Peroxidbindung abhängig ist, erlauben jedoch erst weitere Untersuchungen der Addukte.

4 Zusammenfassung

Die hohe Wirksamkeit des Naturstoffs Artemisinin gegen den aggresivsten Malariaerreger *P. falciparum* ist auf die Peroxidbindung des 1,2,4-Trioxangerüsts zurückzuführen. In der Vergangenheit wurden verschiedene Konzepte zur Verbesserung der Eigenschaften des Wirkstoffs untersucht, die sowohl die Modifikation des Naturstoffs selbst als auch die Synthese einfacher cyclischer Peroxidverbindungen (Endoperoxide, 1,2,4-Trioxane) beinhalten. Seit einigen Jahren werden auch duale Systeme entwickelt, bei denen ein Peroxid mit einer anderen wirksamen Leitstruktur verknüpft wird.
Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst ein Zugang zu komplexeren bicyclischen Trioxanen entwickelt werden. Anschließend sollte eine Verknüpfung dieser bicyclischen Trioxane und andere cyclischer Peroxidverbindungen mit Derivaten des Naturstoffs Artemisinin zu dualen Systemen durchgeführt werden.

Einen gut untersuchten Zugang zu 1,2,4-Trioxanen bietet eine zweistufige Syntheseroute, die die Photooxygenierung eines Allylalkohols zum *vic*-Hydroxy-Hydroperoxid gefolgt von einer Peroxyacetalisierung mit einer Carbonylverbindung beinhaltet. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass dieses Synthesekonzept auch auf die Darstellung neuartiger, in der Literatur noch nicht bekannter, bicyclischer Perorthoester mit 1,2,4-Trioxanstuktur übertragbar ist.
Für die Synthese wurde zunächst ein Bishomoallylalkohol **A** mit Singulettsauerstoff in der En-Reaktion umgesetzt. Die Photooxygenierung lieferte ein Diastereoisomerengemisch des Hydroperoxids **B** (d.r. etwa 9:1, bevorzugt *threo*-konfiguriert) in hohen Ausbeuten. Durch die nachfolgende PPTS-katalysierte Peroxyacetalisierung des Hydroperoxids mit verschiedenen Orthoestern konnten die bicyclischen Perorthoester **Ca** und **Cb** gewonnen werden. In einigen Fällen war es möglich, ausschließlich das *exo*-konfigurierte Produkt **Ca** zu isolieren.

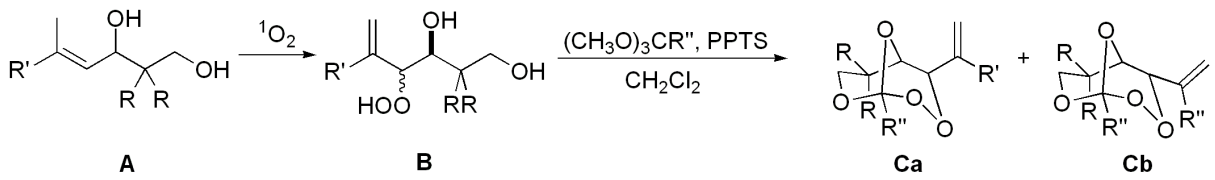


Abbildung 129 Synthese von bicyclischen Perorthoestern.

Es gelang zudem, Tetraethylorthocarbonat statt eines Orthoesters für die Peroxyacetalisierung einzusetzen, so dass auch ein bicyclisches Perorthocarbonat zugänglich wurde.
Erste *in-vitro* Tests der Perorthoester zeigten eine moderate Wirksamkeit gegen den Erreger *P. falciparum*.

Darüber hinaus konnten verschiedene Syntheserouten zur Darstellung von „dualen System" bestehend aus einem Artemisininderivat und einer cyclischen Peroxidverbindung entwickelt werden. Alle Synthesen beinhalten als Schlüsselschritt eine Photooxygenierungsreaktion.

Für die Darstellung von Addukten aus einem Artemisininanteil und einem 1,2,4-Trioxan wurden zwei Synthesewege beschrieben.
Für den ersten Zugang wurde ein *β*-Hydroxyester **D** photooxygeniert und zu einem 1,2,4-Trioxan peroxyacetalisiert. Die Reduktion der Esterfunktion mit $LiBH_4$ lieferte eine racemische Mischung des hydroxyalkylierten Trioxans **E** in guten Ausbeuten. Dieses Trioxan konnte anschließend mit verschiedenen Artemisininderivaten verknüpft werden. Die Veretherung mit Dihydroartemisinin nach der Schmidt-Prozedur lieferte das Addukt **F** als Gemisch aus α- und *β*-Epimer. Da eine racemische Mischung des Trioxans eingesetzt wurde, lag jedes Epimer als diastereoisomere Mischung vor (~1:1).

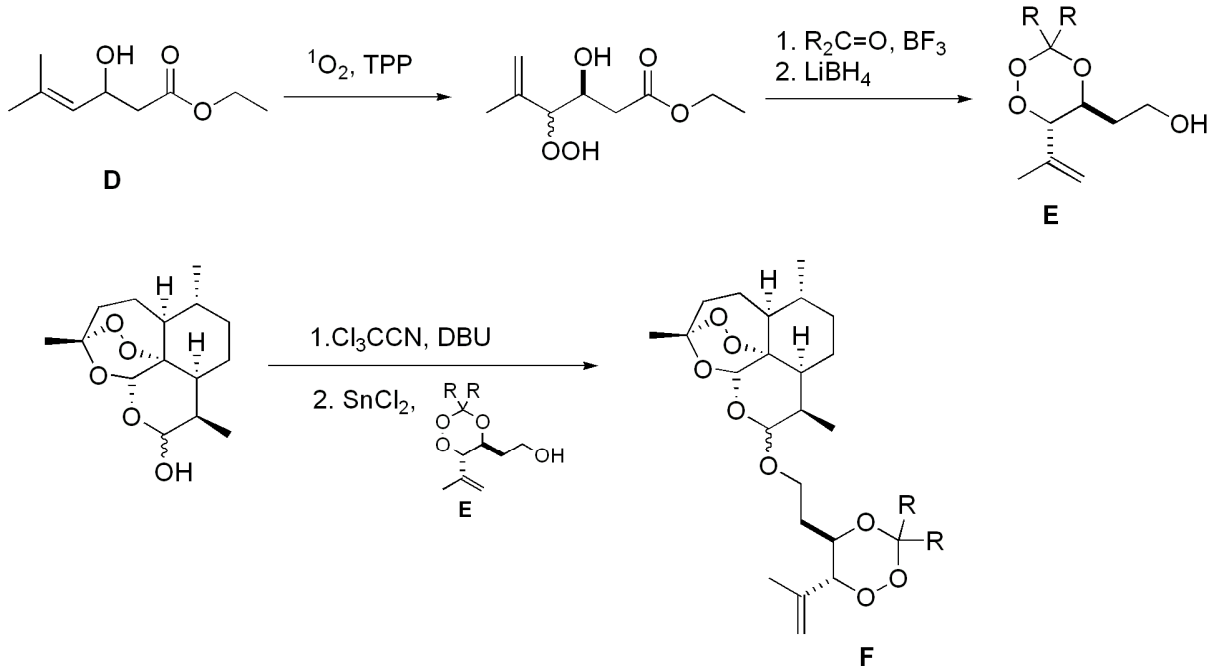


Abbildung 130 Synthese von Addukten aus Dihydroartemisinin und hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxanen.

Eine genaue Zuordnung der Stereochemie gelang durch die Isolierung eines kleinen Anteils des enantiomerenreinen Adduktes und durch röntgenographische Analyse (Abb. 129).

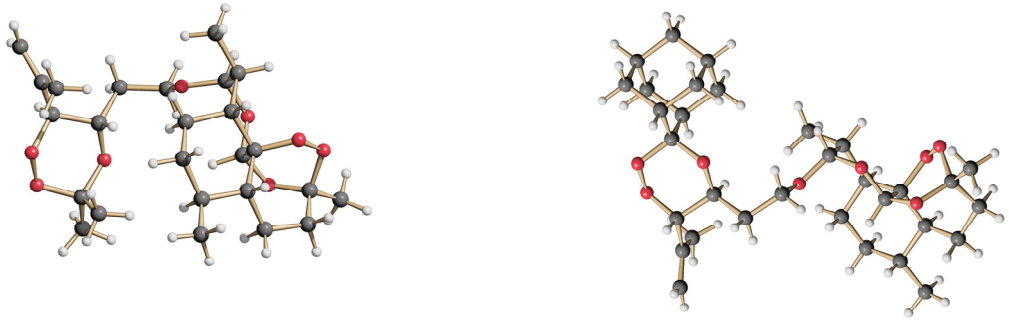


Abbildung 131 Strukur der Addukte im Kristall.

Desweiteren konnte Artesunat mit dem hydroxyalkylierten Trioxan **E** verestert werden. Die Reaktion lieferte ausschließlich ein Diastereoisomerengemisch des α-Addukts **H**.

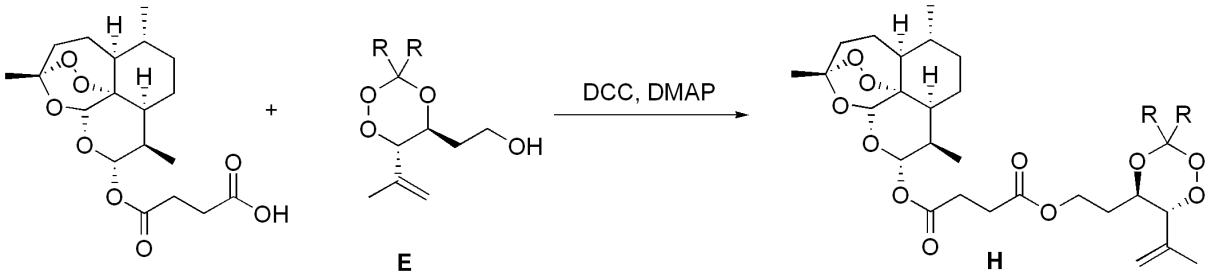


Abbildung 132 Synthese von Addukten aus Artesunat und hydroxyalkylierten 1,2,4-Trioxanen.

Dieser Syntheseweg ließ sich auch auf die Darstellung von Addukten aus Artemisinin und bicyclischen Perorhoestern übertragen.

Eine alternative Synthese des Addukts **F** war möglich, wenn Dihydroartemisinin schon zu Beginn der Synthese mit einem racemischen Bishomoallylalkohol **I** verethert wurde, wobei ausschließlich das β-konfigurierte Addukt gebildet wurde. Nach Entfernen der Schutzgruppe ließ sich durch säulenchromatographische Aufarbeitung das enantiomerenreine Addukt **J** isolieren. Die Photooxygenierung von **J** in CCl_4 lieferte das Hydroperoxid **K** in hohen Ausbeuten und mit guter Diastereoselektivität. Im letzten Schritt wurde durch säurekatalysierte Peroxyacetalisierung das Addukt **F** erhalten. Die Lewis-Säure führte jedoch zu einer Epimerisierung an C10, so dass ein 4:1-Gemisch aus β- und α-Epimer isoliert wurde.

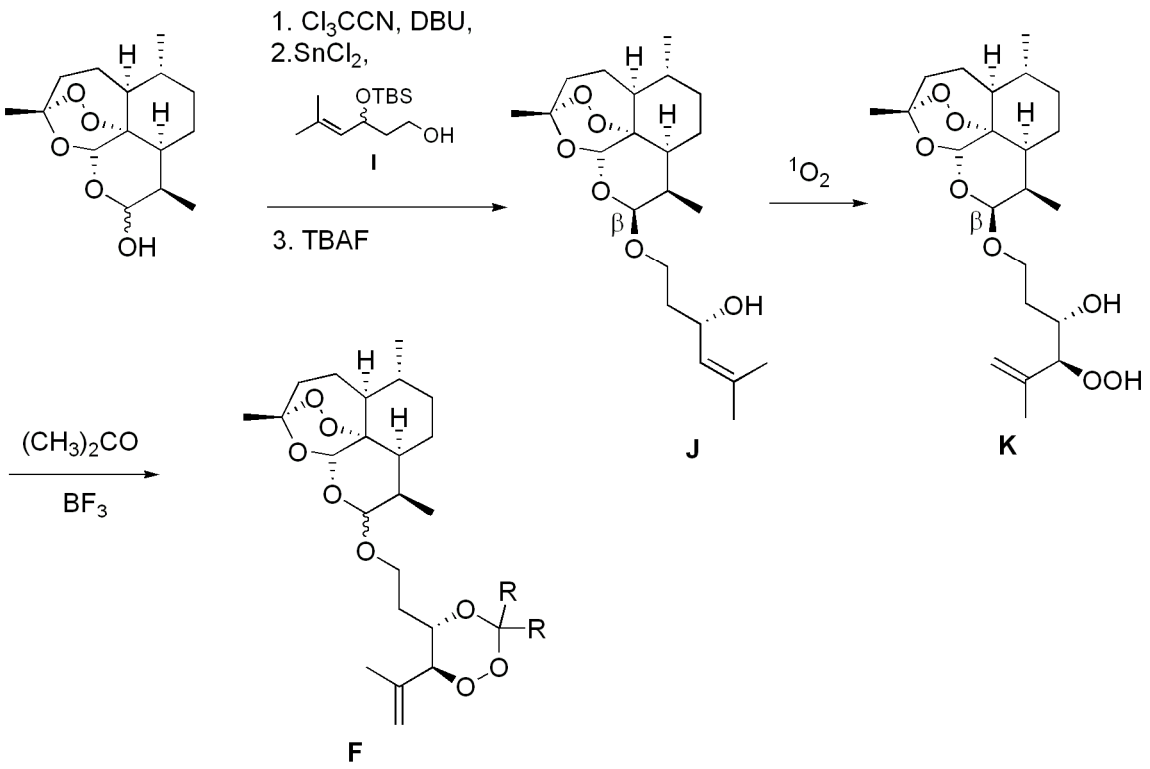


Abbildung 133 Synthese von Artemisinin-1,2,4-Trioxan-Addukten.

Es wurde weiterhin ein Zugang zu dem Artemisinin-Endoperoxid-Addukt **L** entwickelt, indem zunächst Dihydroartemisinin mit Sorbinol nach der Schmidt-Prozedur verethert wurde. Die Photooxygenierung zum Endoperoxid lieferte ein diastereoisomeres Gemisch des *β*-Epimers.

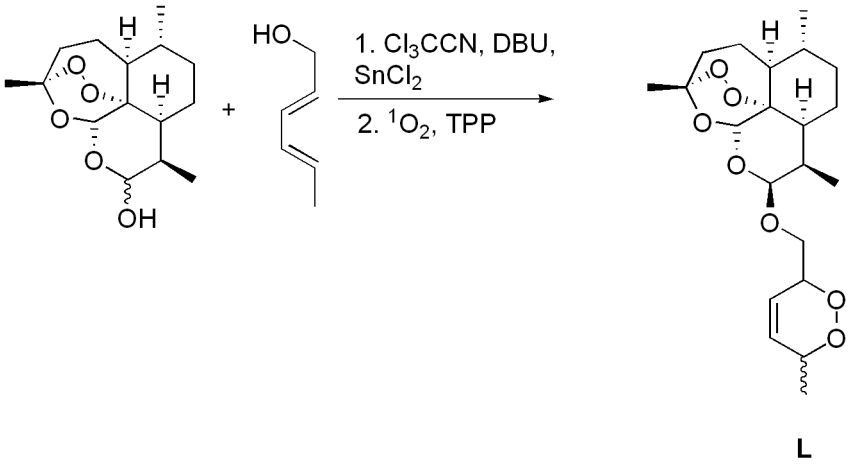


Abbildung 134 Synthese von Addukten aus Dihydroartemisinin und Sorbinol.

Zudem ließ sich ein Porphyrin-Derivat mit Artesunat vierfach verestern und konnte als ausschließlich *α*-konfiguriertes Addukt isoliert werden. Diese neue Verbindung könnte als Wirkstoff für die Photodynamische Therapie von Interesse sein.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Methoden

Spektroskopische Methoden:

Kernresonanzspektroskopie:

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit Hilfe der Bruker DPX 300 (300 MHz), DRX 500 (500 MHz) und AV 600 (600 MHz)-Spektrometer aufgenommen. Als interner Standard diente das Lösungsmittelsignal. Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm und die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Als deuteriertes Lösungsmittel wurde $CDCl_3$ verwendet. Die Beschreibung der Feinstruktur der Signale erfolgte durch die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), dd (Doppeldublett), dt (Doppeltriplett) und m (Multiplett). Die Multiziplität der Kohlenstoffatome wurde durch APT-Experimente (attached proton test) bestimmt und mit den Abkürzungen q (CH_3), t (CH_2), d (CH) und s (quaternäres Kohlenstoffatom) angegeben.

Infrarot-Spektroskopie:

IR-Spektren wurden als Film an einem Perkin-Elmer FT-IR-S 1600 Fourier-Transform-Spektrometer aufgenommen und in der Einheit cm^{-1} angegeben. Die relative Intensität der Absorptionsbanden wurde mit den Abkürzungen s (stark), m (mittelstark) und w (schwach) beschrieben.

Massenspektrometrie:

Messungen mit Elektronenstoß-Ionisation (EI) wurden am Finnigan MAT Incos 50 Galaxy System Massenspektrometer und am Finnigan MAT H-SQ 30 Massenspektrometer aufgenommen, Electrospray-Ionisierungen (ESI) wurden am Finnigan MAT 900S durchgeführt.

Chromatographische Methoden:

Dünnschichtchromatographie (DC):

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf Plastik-Karten des Typs 60 F_{254} (Macherey & Nagel) vorgenommen. Die Spots wurden mit Hilfe einer $KMnO_4$-Lösung, einer Vanillin-Lösung oder UV-Licht (λ = 254 bzw. 366 nm) sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 der Firma Macherey & Nagel der Körngröße 0.040 – 0.063 mm (230 – 240 mesh ASTM) eingesetzt.

Analytische Methoden:

CHN-Analyse:

Die CHN-Analysen wurden mit dem Elementar Vario EL gemessen.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillarröhrchen in der Büchi-B-535-Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottolli gemessen und sind unkorrigiert.

Spezifische optische Drehung:

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Perkin Elmer 343 bestimmt. Die Messungen wurden bei 20 °C gemessen. Die Konzentration der Messlösung (in g/100 mL) ist den Drehwertangaben nachgestellt aufgeführt.

Röntgenstrukturanalyse:

Die Kristallstrukturananlysen wurden an einem Nonius KappaCCD-Diffraktometer gemessen. Die Strukturen wurden mit SHELXS-97 und SHELXL-97 gelöst.

Reagentien und Lösungsmittel:

Die Lösungsmittel wurden durch Destillation über entsprechenden Trockenmitteln getrocknet: THF, Dimethoxyethan und Diethylether über Na / Benzophenon, Dichlormethan über $CaCl_2$, Ethanol und Methanol über Mg / I_2. Benzol und Hexan wurde über Molsieb 4 Å getrocknet. Essigester, 2-Butanon und Benzophenon wurden über P_2O_5 destilliert.
Die Reagenzien wurden von den Firmen Alrich, Fluka und Acros bezogen und ohne weitere Behandlung für Reaktionen eingesetzt. Artemisinin, Dihydroartemisinin und Artesunat wurden von der Firma Plantextract aus Xian/PR China bezogen.

Photolyse:

Für die Belichtungen in Tetrachlor-Kohlenstoff wurde *meso*-Tetraphenylporphyrin (TPP) verwendet. In Aceton dienten Methylenblau oder Bengalrosa (RB) als Sensibilisator. Die Lösungsmittel für die Belichtungen wurden von der Fluka Company (puriss., p.a.) erhalten. Die Belichtung in Matrix wurde in Polystryrol (ACROS, quervernetzt mit 1 % Divinylbenzol-Copolymer, 100 – 200 oder 200 – 400 mesh) durchgeführt.

Gase:

Es wurden Stickstoff und Sauerstoff der Firma Linde verwendet.

Anmerkung:

Für eine bessere Lesbarkeit wird statt der chemisch korrekten Bezeichnung (3*R*,5a*S*, 6*R*,8a*S*,9*R*,12*S*,12a*R*)-Octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-j]-1,2-benzo-dioxepin-10(3*H*)-on der in der Literatur gebräuchliche Name Artemisinin verwendet.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1 Synthese von 1,3-Diolen

Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (19.2 mmol) in 40 mL THF wurden bei -78 °C *n*-Butyllithium (19.2 mmol) zugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 5 min bei derselben Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Ester (16 mmol) zugegeben und für 2 h bei -78 °C gerührt. Es wurde Methylcrotonaldehyd (24 mmol) zum Reaktionsgemisch gegeben und weitere 5 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von 1N HCl gequencht und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung und wässriger $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wurde die organische Phase auf etwa 50 mL eingeengt und langsam zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (25 mmol) in 75 mL Diethylether getropft und für 2 h bei 35 °C unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach Abkühlen wurden 10 g Kieselgel und 10 mL Wasser zugefügt und das Reaktionsgemisch 10 min gerührt und filtriert. Der Rückstand wurde dreimal mit 50 mL einer THF-Wasser-Mischung (9/1) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV2 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

In einem ausgeheizten Kolben wurde Natriumhydrid (60 % Dispersion in Öl) mit Hexan gewaschen und in THF suspendiert. Anschließend wurde Triethylphpsphonoacetat bei 0 °C tropfenweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Eine Lösung des Ketons in THF wurde zugetropft und die Reaktion 10 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig eine gesättigte NH_4Cl-Lösung zugefügt und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV3 Reduktion mit DIBAL-H

Zu einer Lösung des Esters in Diethylether wurde bei 0 °C DIBAL-H (1.5 M in Toluol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Ether verdünnt, auf 0 °C gekühlt und mit einer gesättigten NaCl-Lösung gequencht. Es wurde 4 M HCl zugefügt und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV4 Oxidation mit MnO_2

Zu einer Lösung von MnO_2 in Toluol wurde der Alkohol zugefügt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV5 Reduktion des Aldols

In einem ausgeheizten Kolben wurde das Aldol in THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit $NaBH_4$ versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von Iod in THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig soviel Methanol zugetropft bis wieder eine klare Lösung vorlag. Es wurde 30 min bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der weiße Rückstand wurde in einer Mischung aus Wasser und Diethylether gelöst und weiter 20 min gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV6a Photooxygenierung in homogener Lösung

In 30 mL CCl_4 wurden das Substrat (1 mmol) und der Sensibilisator (TPP, 3-6 mg) gelöst und unter Sauerstoffatmosphäre bei 10 °C mit einem Quecksilberhochdruckstrahler ($\lambda \geq 370$ nm, Kantenfilter) belichtet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV6b Photooxygenierung in einer Polymermatix

Polystryrol (1 % Divinylbenzol-Copolymer) wurde vor der ersten Benutzung in einer Petrischale mit Dichlormethan aufgequollen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Sensibilisator und das Substrat wurden in Essigester gelöst, über die Polymermatrix gegeben und das Lösungsmittel abgedampft. Anschließend wurde die Petrischale mit einer Glasplatte abgedeckt und von einer Natrium-Straßenlampe aus etwa 20 cm Entfernung belichtet.

AAV7 Peroxyacetalisierung zu bicyclischen Trioxanen

Zu einer Lösung des Dihydroxyhydroperoxids (1 mmol) in 12 mL Dichlormethan wurden unter Rühren ein Orthoester (3 mmol) und katalytische Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonsäure (PPTS) gegeben. Der Verlauf der Reaktion wurde durch DC verfolgt, bis das Edukt vollständig umgesetzt war. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographische gereinigt.

AAV8 Peroxyacetalisierung zu monocyclischen Trioxanen

Zu einer Lösung des Hydroperoxidester in Dichlormethan wurden das Keton und katalytische Mengen $BF_3 \cdot Et_2O$ gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde eine gesättigte $NaHCO_3$-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten $NaHCO_3$-Lösung und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

AAV9 Reduktion der Trioxane

Zu einer 1M Lösung des Trioxanesters in THF wurde $LiBH_4$ gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde mit DC verfolgt, bis das Substrat vollständig umgesetzt war. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und mit einer gesättigten NH_4Cl-Lösung gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet,

AAV10 Kupplung von Alkoholen mit DHA (Schmidt-Prozedur)

Zu einer Lösung von DHA in Dichlormethan wurden Trichloroacetonitril und DBU gegeben und 18.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Alkohols in Dichlormethan zugetropft, $SnCl_2$ zugegeben und das Reaktionsgemisch weiter 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 %iger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt und die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

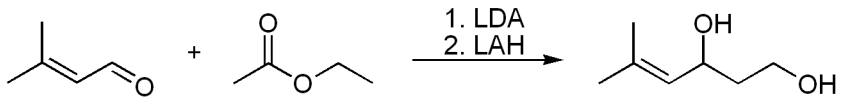
AAV11 Veresterung von Artesunat mit DCC/DMAP

Zu einer Lösung von Artesunat und DCC in Dichlormethan wurden bei 0 °C der Alkohol und DMAP zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0 °C gerührt, auf RT gebracht und 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt und die organische Phase dreimal mit Wasser extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

5.3 Synthese von bicyclischen 1,2,4-Trioxanen

5.3.1 Substratsynthese

Synthese von 5-Methylhex-4-en-1,3-diol 8a (aeb1-076)[124]



6 **7a** **8a**

Nach AAV1 wurden 1.41 g (16 mmol) Essigsäureethylester mit 2 g (24 mmol, 1.5 eq) Methylcrotonaldehyd (6**)** zum gewünschten Aldol umgesetzt und anschließend mit 1 g $LiAlH_4$ reduziert. Aufarbeitung durch Säulenchromatographie (Et_2O, r_f = 0.36) lieferte 5-Methylhex-4-ene-1,3-diol **8a** als hellgelbes Öl.

Ausbeute: 0.92 g, 7.1 mmol, 44 %.

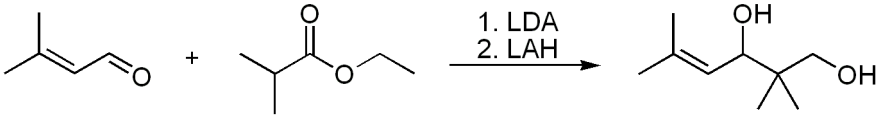
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.68 (m, 8H, 2 x CH_3, CH_2), 3.10 (br, OH), 3.75 (qui, 2H, *J* = 4.2 Hz, C$\underline{H_2}$OH), 4.56 (sext, 1H, *J* = 4.2 Hz, C$\underline{H}$OH), 5.18 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, 1.3 Hz, C=CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 18.0 (CH_3), 25.6 (CH_3), 38.9 (CH_2), 60.7 (CH_2OH), 68.1 (CHOH), 127.5 (C=$\underline{C}$H), 134.6 (=$\underline{C}$(CH_3)$_2$).

Synthese von 2,2,5-Trimethylhex-4-en-1,3-diol 8b (aeb1-109)



6 **7b** **8b**

Nach AAV1 wurden 1.86 g (16 mmol) 2-Methylpropionsaüureethylester **7b** mit 2 g (24 mmol, 1.5 eq) Methylcrotonaldehyd **6** zum gewünschten Aldol umgesetzt und

anschließend mit $LiAlH_4$ reduziert. Aufarbeitung durch Säulenchromatographie (Et_2O, r_f = 0.85) lieferte 2,2,5-Trimethylhex-4-ene-1,3-diol **8b** als gelbes Öl.

Ausbeute: 0.68 g, 4.6 mmol, 29 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.80 (s, 3H, CH_3), 0.84 (s, 3H, CH_3), 1.64 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, CH_3C=), 1.72 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, CH_3C=), 3.03 (br, OH), 3.38 – 3.57 (m, 2H, CH_2O), 4.23 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, CHO), 5.24 (dt, 1 H, *J* = 9.6 Hz, 1.5 Hz, C=CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 18.3 (CH_3), 18.7 (CH_3), 22.0 ($\underline{C}H_3C$=), 30.0 ($\underline{C}H_3C$=), 38.8 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 72.0 (CH_2O), 75.7 (CHO), 124.2 ($\underline{C}H$=C), 136.0 ($(CH_3)_2\underline{C}$=).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3557 (s), 2961 (s), 2914 (s), 2866 (s), 1672 (w), 1444 (s), 1375 (m), 1274 (w), 1185 (w), 1039 (s), 997 (s), 890 (m).

MS (EI, 70 eV):

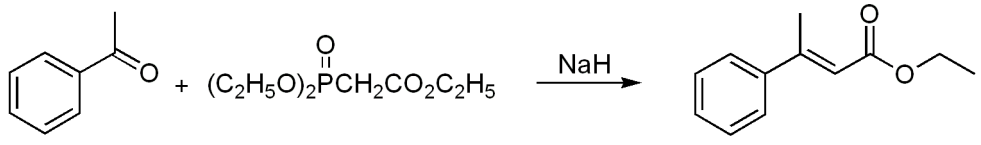
m/z (%) = 158 (M^+, 1), 145 (M^+-CH_3, 2), 140 (M^+-H_2O, 1), 125 (140 – CH_3, 2), 110 (125 – CH_3, 1), 85 ($C_5H_9O^+$, 100), 67 (85 – H_2O, 75).

Elementaranalyse: ($C_9H_{18}O_2$, M = 158.24 g/mol)

ber.: 68.31 % C 11.47 % H

gef.: 67.34 % C 11.34 % H.

Synthese von Ethyl-3-Phenylbut-2-enaot 13a (SS-02)



11 **13a**

Nach AAV2 wurden 1.61 g (13.4 mmol) Acetophenon **11a** und 6.86 g (34.6 mmol, 2.6 eq) Triethylphosphonoacetat mit 1.33 g (33.4 mmol, 2.5 eq) Natriumhydrid in 40 mL THF

umgesetzt. Das Produkt **13a** konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH/Et_2O = 9:1, r_f = 0.22) als gelbes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 2.0 g, 10.5 mmol, 78 %.

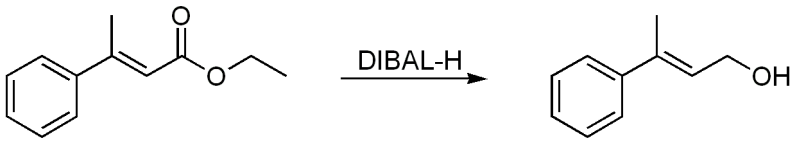
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 2.59 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, C<u>H</u>$_3$CH=), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 6.15 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CH$_3$C<u>H</u>=), 7.35-7.49 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.3 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 17.9 (CH$_3$), 59.8 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 117.1 (H<u>C</u>=C), 126.2 ($C_{aromat.}$), 128.4 ($C_{aromat.}$), 128.9 ($C_{aromat.}$), 142.2 ($C_{aromat.}$), 155.4 (CH$_3$<u>C</u>=), 166.8 (C=O).

Synthese von 3-Phenylbut-2-enol 14a (aeb1-167)[125]



13a **14a**

Nach AAV3 wurden 335 mg (1.76 mmol) Ester **13a** mit 3.52 mL (3.52 mmol, 2 eq, 1M-Lösung in Hexan) DIBAL-H in 17 mL Et_2O reduziert. Das Produkt **14a** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 9:1, r_f = 0.12) in Form eines farblosen Öls isoliert.

Ausbeute: 170 mg, 1.23 mmol, 70 %.

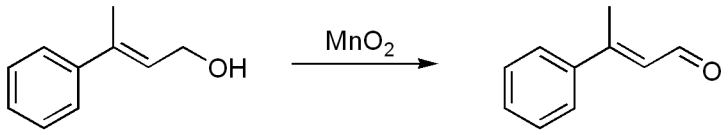
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 2.09 (s, 3H, CH$_3$), 2.70 (br s, 1H, OH), 4.38 (d, 2 H, *J* = 6.63 Hz, C<u>H</u>$_2$OH), 6.01 (dt, 1 H, *J* = 1.33 Hz, 6.63 Hz, HC=C), 7.33 – 7.46 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 15.8 (CH$_3$), 59.8 (CH$_2$OH), 125.6 ($C_{aromat.}$), 126.5 (H<u>C</u>=C), 127.0 ($C_{aromat.}$), 128.1 ($C_{aromat.}$), 137.3 (CH$_3$<u>C</u>=) 142.8 ($C_{aromat.}$).

Synthese von 3-Phenylbut-2-enal 15a (aeb1-171)[126]



14a **15a**

Nach AAV4 wurden 1.50 g (10.1 mmol) Alkohol **14a** mit 15 g MnO_2 in 250 mL Toluol oxidiert. Das Produkt **15a** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O, r_f = 0.30) in Form eines farblosen Öls isoliert.

Ausbeute: 0.84 g, 5.7 mmol, 56.8 %.

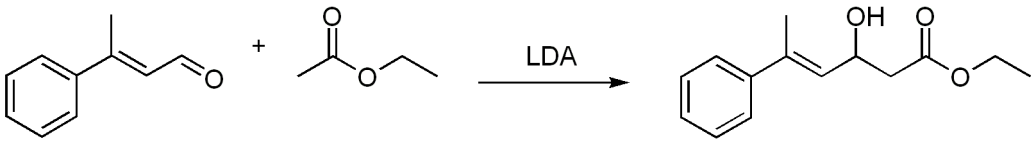
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 2.55 (s, 3H, *J* = 1.2 Hz, CH_3), 6.39 (dq, 1H, *J* = 1.2 Hz, 7.8 Hz, HC=C), 7.35 – 7.55 (m, 5H, $H_{aromat.}$), 10.17 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, CHO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.2 (CH_3), 126.1 ($C_{aromat.}$), 127.1 ($C_{aromat.}$), 128.2 ($C_{aromat.}$), 128.6 ($C_{aromat.}$), 129.9 (H<u>C</u>=C), 140.4 ($C_{aromat.}$), 157.4 (CH_3<u>C</u>=), 191.0 (CHO).

Synthese von Ethyl-3-hydroxy-5-phenylhex-4-enoat 16a (aeb1-176)



15a **16a**

Nach AAV1a wurden 840 mg (5.7 mmol, 1.5 eq) Aldehyd **15a** und 0.3 mL (3.8 mmol) Essigester mit LDA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (CH/Et_2O 3:2, r_f = 0.35) lieferte den *β*-Hydroxyester **16a** in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 0.60 g, 2.6 mmol, 68 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 2.13 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, CH_3), 2.38 (m, 2H, CH_2), 3.18 (br, 1H, OH), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 5.00 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 5.82 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz, 1.2 Hz, C=CH), 7.34 – 7.41 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.0 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 16.2 (CH_3), 41.5 (CH_2), 60.3 (<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 65.4 (CHOH), 125.7 (H<u>C</u>=C), 127.3 ($C_{aromat.}$), 128.1 ($C_{aromat.}$), 128.4 ($C_{aromat.}$), 137.7 (<u>C</u>=CH), 142.6 ($C_{aromat.}$), 172.1 (C=O).

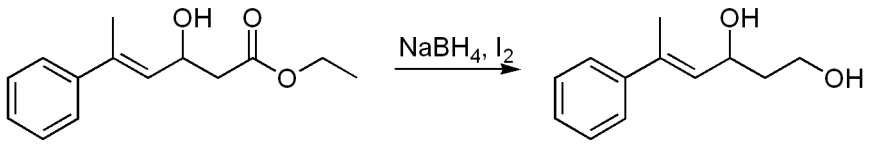
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3402 (s), 2979 (m), 2928 (m), 1730 (s), 1646 (w), 1492 (w), 1369 (s), 1277 (s), 1157 (s), 1020 (s), 948 (m), 860 (m).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 216 (M^+-H_2O, 7), 171 (4), 143 (74), 128 (100), 115 (53).

Synthese von 5-Phenylhex-4-ene-1,3-diol 17a (aeb2-007)



16a **17a**

Nach AAV5 wurden 600 mg (2.56 mmol) des Aldols **16a** mit 240 mg (6.4 mmol, 2.5 eq) $NaBH_4$ und 200 mg (0.78 mmol, 0.3 eq) Iod in 10 mL THF reduziert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O, r_f = 0.45) des Rohproduktes lieferte das Diol **17a** in Form eines gelben Feststoffes.

Ausbeute: 396 mg, 2.06 mmol, 80.4 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.84 (m, 2H, CH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.57 (br s, 2H, OH), 3.88 (m, 1H, C<u>H</u>$_2$OH), 4.83 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 5.00 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 5.84 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 8.4 Hz, C=CH), 7.30 – 7.40 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 15.9 (CH_3), 38.7 (CH_2), 60.4 (CH_2OH), 68.1 (CHOH), 125.6 (H<u>C</u>=C), 127.0 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 130.3 ($C_{aromat.}$), 136.1 (<u>C</u>=CH), 142.7 ($C_{aromat.}$).

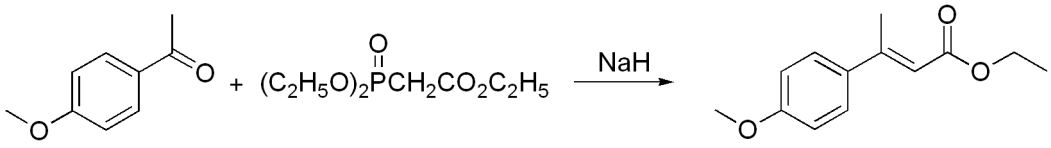
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3323 (s), 2943 (m), 2880 (m), 1492 (w), 1379 (s), 1121 (w), 1044 (s), 955 (m), 895 (w), 755 (s), 695 (s).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 177 (M^+-CH_3, 9), 159 (177-H_20, 4), 147 (M^+-OCH_2CH_3, 87), 129 (100), 115 (53).

Synthese von 4-Methoxyethyl-3-Phenylbut-2-enaot 13b (aeb1-210)[127]



11b **13b**

Nach AAV2 wurden 2.00 g (13.4 mmol) 4-Methoxyacetophenon **11b** und 6.86 g (34.6 mmol, 2.6 eq) Triethylphosphonoacetat mit 1.34 g (33.4 mmol 2.5 eq) Natriumhydrid in 40 mL THF umgesetzt. Das Produkt **13b** konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH/Et_2O = 9:1, r_f = 0.22) als gelbes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 2.30 g, 10.4 mmol, 78 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.31 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H$_3$</u>CH_2), 2.56 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_3C<u>H$_2$</u>), 6.11 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, C=CH), 6.89 (m, 2H, $H_{aromat.}$), 7.45 (m, 2H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.3 (<u>C</u>H_3CH_2), 17.6 (CH_3), 55.3 (CH_3O), 59.6 (CH_3<u>C</u>H_2), 113.8 ($C_{aromat.}$), 115.3 (<u>C</u>H=C), 127.6 ($C_{aromat.}$), 134.3 ($C_{aromat.}$), 154.8 (CH=<u>C</u>), 160.4 ($C_{aromat.}$), 167.0 (C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2979 (s), 2914 (m), 1709 (s), 1625 (w), 1603 (m), 1513 (s), 1344 (s), 1157 (m), 1082 (m).

MS (EI, 70 eV):

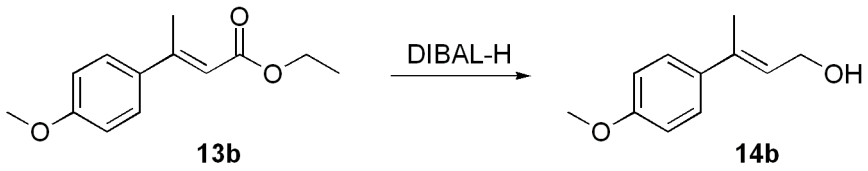
m/z (%) = 221 (M^+, 15), 192 (M^+-CH_2CH_3, 12), 175 (M^+-OCH_2CH_3, 100), 148 (M^+-$O{=}COH_2CH_3$, 83).

Elementaranalyse ($C_{13}H_{16}O_3$, M = 220.11 g/mol):

ber.: 70.89 % C 7.32 % H

gef.: 71.04 % C 7.63 % H.

Synthese von 3-(4-Methoxyphenyl)but-2-en-1-ol 14b (aeb2-022)[127]



13b **14b**

Nach AAV3 wurden 2.00 g (10.5 mmol) Ester **13b** mit 21 mL (21 mmol, 2 eq, 1M-Lösung in Hexan) DIBAL-H in 60 mL Et_2O reduziert. Das Alkohol **14b** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 9:1, r_f = 0.1) in Form eines farblosen Öls isoliert.

Ausbeute: 1.79 g, 10.1 mmol, 96 %.

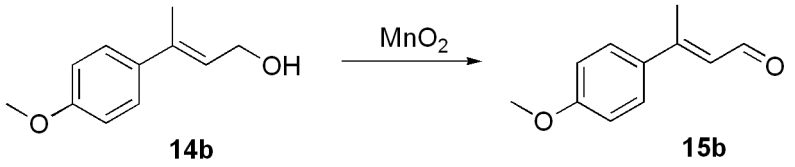
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 2.06 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3O), 4.35 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH_2), 5.92 (dt, 1H, *J* = 1.2 Hz, 6.9 Hz, C=CH), 6.87 (m, 2H, $H_{aromat.}$), 7.36 (m, 2H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.0 (CH_3), 55.3 (CH_3O), 59.9 (CH_2OH), 113.6 ($C_{aromat.}$), 124.8 (C=<u>C</u>H), 126.8 ($C_{aromat.}$), 135.3 (CH_2=<u>C</u>), 137.3 ($C_{aromat.}$), 158.9 ($C_{aromat.}$).

Synthese von 3-(4-Methoxyphenyl)but-2-enal 15b (aeb2-034)



14b **15b**

Nach AAV4 wurden 1.79 g (10.1 mmol) Alkohol **14b** mit 18 g MnO_2 in 250 mL Toluol oxidiert. Das Aldehyd **15b** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.28) in Form eines farblosen Öls isoliert.

Ausbeute: 0.6 g, 2.6 mmol, 67.5 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3O), 6.38 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 7.8 Hz, C=CH), 6.93 (d, 2H, J = 9 Hz, $H_{aromat.}$), 7.53 (d, 2H, J = 9 Hz, $H_{aromat.}$), 10.15 (d, 1H, J = 7.8 Hz, CHO).

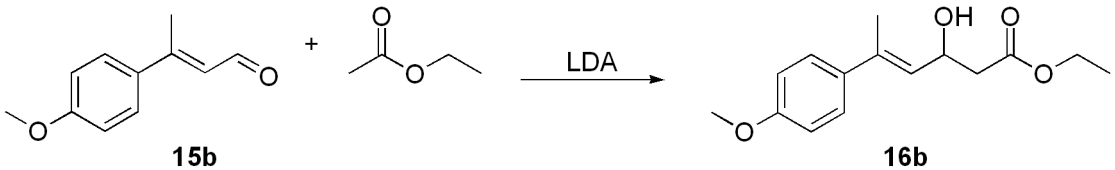
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.0 (CH_3), 55.4 (CH_3O), 114.0 ($C_{aromat.}$), 125.5 (C=<u>C</u>H), 127.8 ($C_{aromat.}$), 132.4 ($C_{aromat.}$), 156.9 (<u>C</u>=CH), 161.3 ($C_{aromat.}$), 191.2 (CHO).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2957 (w), 2837 (m), 1649 (s), 1593 (s), 1506 (m), 824 (s).

Synthese von Ethyl-3-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)hex-4-enoat 16b (aeb2-039)



15b **16b**

Nach AAV1a wurden 325 mg (1.84 mmol, 1.5 eq) Aldehyd **15b** und 0.13 mL (1.25 mmol) Essigester mit LDA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.18) lieferte den *β*-Hydroxyester **16b** in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 360 mg, 1.42 mmol, 77 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$O), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.60 (m, 2H, CH_2), 2.95 (br s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_3C<u>H</u>$_2$O), 4.96 (m, 1H, CHO), 5.72 (dd, 1H, *J* = 0.9 Hz, 8.4 Hz, C=CH), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, $H_{aromat.}$), 7.33 (m, 2H, *J* = 8.7 Hz, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.1 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 16.3 (CH_3), 41.6 (CH_2), 55.2 (CH_3O), 60.7 (CH_3<u>C</u>H$_2$), 65.8 (CHOH), 113.6 ($C_{aromat.}$), 126.7 (C=<u>C</u>H), 126.9 ($C_{aromat.}$), 135.1 ($C_{aromat.}$), 137.3 (<u>C</u>=CH), 159.0 ($C_{aromat.}$), 172.3 (C=O).

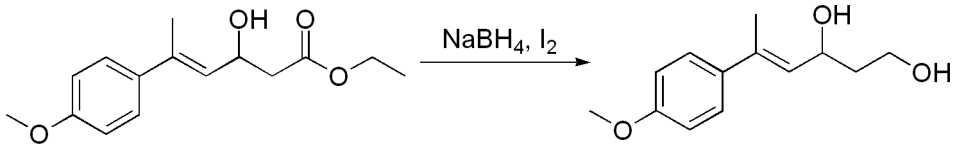
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3429(s), 2982 (s), 2831(m), 1731 (m), 1606 (m), 1506 (s), 826 (s).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 264 (M^+, 21), 249 (M^+-CH_3, 12), 246 (M^+-H_2O, 27), 177 (90), 159 (76), 135 ($CH_3O(C_6H_4)CHCH_3$, 100), 115 (39).

Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)hex-4-en-1,3-diol 17b (aeb2-057)



16b **17b**

Nach AAV5 wurden 175 mg (0.66 mmol) des Aldols **16b** mit 63 mg (1.65 mmol, 2.5 eq) $NaBH_4$ und 51 mg (0.22 mmol, 0.3 eq) Iod in 5 mL THF reduziert. Säulenchromatographische Aufarbeitung ($CHCl_3$/MeOH 9:1, r_f = 0.27) des Rohproduktes lieferte das Diol **17b** in Form eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 140 mg, 0.63 mmol, 96 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.79 (m, 2H, CH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3), 3.34 (br s, 2H, 2 x OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (m, 2H, $C\underline{H_2}OH$), 4.77 (m, 1H, $C\underline{H}OH$), 5.75 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 8.4 Hz, C=CH), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, $H_{aromat.}$), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.0 (CH_3), 38.8 (CH_2), 55.1 (OCH_3), 60.7 (CH_2OH), 68.4 (CHOH), 113.5 (C=$\underline{C}$H), 126.7 ($C_{aromat.}$), 128.5 ($C_{aromat.}$), 135.1 ($C_{aromat.}$), 135.9 ($\underline{C}$=CH), 158.8 ($C_{aromat.}$).

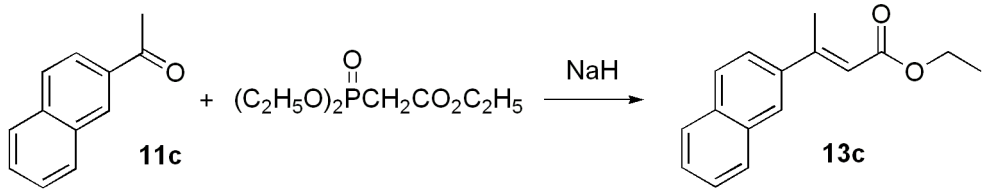
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3332 (s), 2938 (s), 1605 (m), 1510 (s), 1245 (s), 1032 (s), 826 (m).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 222 (M^+, 12), 204 (M^+-H_2O, 11), 177 ($C_{11}H_{13}O_2^+$, 45), 159 (49), 135 (100), 115 (39).

Synthese von 3-(2-Naphthyl)but-2-enylacetat 13c (aeb2-028)[128]



Nach AAV2 wurden 2.21 g (13.4 mmol) Acetonapthon **11c** und 6.86 g (34.6 mmol, 2.6 eq) Triethylphosphonoacetat mit 1.34 g (33.4 mmol, 2.5 eq) Natriumhydrid in 40 mL THF umgesetzt. Das Produkt **13c** konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH/Et_2O = 9:1, r_f = 0.39) als farbloser Feststoff isoliert werden. Der Schmelzpunkt stimmte mit den Literaturdaten überein (Smp. = 45.3-45.7 °C).

Ausbeute: 2.51 g, 10.5 mmol, 80.4 %.

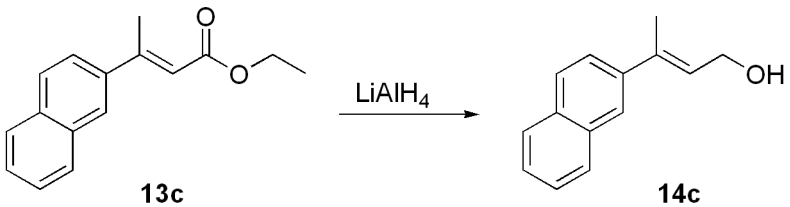
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.36 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 2.71 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, CH_3), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 6.32 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, C=CH), 7.4 – 7.9 (m, 7H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.3 (CH_3), 17.8 (CH_3), 59.8 ($\underline{C}H_2CH_3$), 117.4 (C=$\underline{C}$H), 123.9 ($C_{aromat.}$), 125.8 ($C_{aromat.}$), 126.4 ($C_{aromat.}$), 126.6 ($C_{aromat.}$), 127.5 ($C_{aromat.}$), 128.1 ($C_{aromat.}$), 128.4 ($C_{aromat.}$), 133.0 ($C_{aromat.}$), 133.4 ($C_{aromat.}$), 139.3 ($C_{aromat.}$), 155.1 (C=), 166.8 (C=O).

Synthese von 3-(Naphthalen-2-yl)but-2-en-1-ol 14c (aeb2-032)[128]



13c **14c**

Zu einer Suspension von 1.11 g (29.2 mmol, 2.8 eq) $LiAlH_4$ in 25 mL Diethylether wurde bei RT eine etherische Lösung von 2.5 g Ester **13c** (10.5 mmol) getropft und für 5 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und die Reaktion vorsichtig mit Wasser gequencht. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der farblose Rückstand umkristallisiert (Benzol/Hexan 1:1). Das Alkohol **14c** wurde anschließend in Form weißer Kristalle erhalten. Der Schmelzpunkt stimmte mit den Literaturdaten überein (T_m = 85.8-85.5 °C).

Ausbeute: 1.34 g, 6.7 mmol, 64 %.

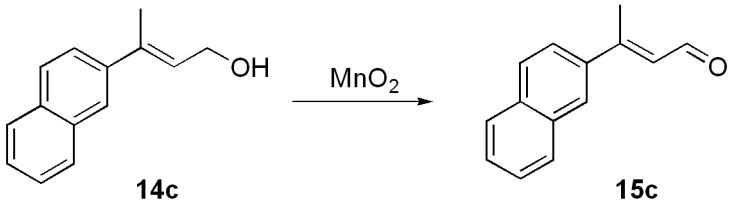
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.67 (br s, 1H, OH), 2.20 (s, 3H, CH_3) 4.44 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz, $C\underline{H_2}OH$), 6.15 (t, 1H, *J* = 6.7 Hz, C=CH), 7.41 – 7.90 (m, 7H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.0 (CH_3), 60.0 (CH_2OH), 124.1 ($C_{aromat.}$), 124.5 ($C_{aromat.}$), 125.8 ($C_{aromat.}$), 126.1 ($C_{aromat.}$), 127.0 ($C_{aromat.}$), 127.5 ($C_{aromat.}$), 128.1 ($C_{aromat.}$), 128.4 ($C_{aromat.}$), 133.3 (C=$\underline{C}$H), 137.6 ($C_{aromat.}$), 139.3 ($\underline{C}$=CH).

Synthese von 3-(Naphthalen-2-yl)but-2-enal 15c (aeb2-035)



14c **15c**

Nach AAV4 wurden 1.29 g (6.5 mmol) Alkohol **14c** mit 13 g MnO_2 in 150 mL Toluol oxidiert. Das Aldehyd **15c** wurde nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.56) in Form eines farblosen Öls isoliert.

Aus beute: 0.875 g, 4.5 mmol, 69 %.

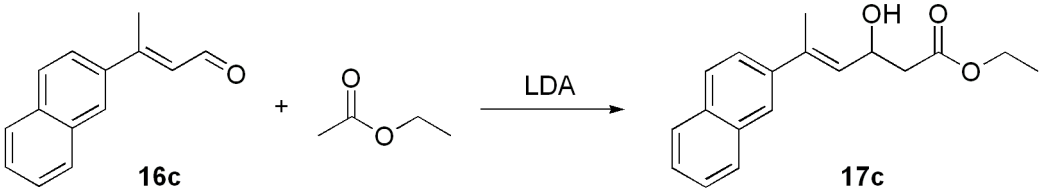
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 2.64 (s, 3H, CH_3), 6.55 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, C=CH), 7.51-8.01 (m, 7H, $H_{aromat.}$), 10.23 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, CHO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.2 (CH_3), 123.3 ($C_{aromat.}$), 126.2 ($C_{aromat.}$), 126.6 ($C_{aromat.}$), 127.1 ($C_{aromat.}$), 127.3 ($C_{aromat.}$), 127.5 ($C_{aromat.}$), 128.3 ($C_{aromat.}$), 128.6 ($C_{aromat.}$), 132.8 ($C_{aromat.}$), 133.9 (C=<u>C</u>H), 137.4 ($C_{aromat.}$), 157.1 (<u>C</u>=CH), 191.1 (CHO).

Synthese von Ethyl-3-hydroxy-5-(naphthalen-2-yl)hex-4-enoat 16c (aeb2-059)



16c **17c**

Nach AAV1a wurden 875 mg (4.5 mmol, 1.5 eq) Aldehyd **15c** und 0.30 mL (3 mmol) Essigester mit LDA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.38) lieferte den *β*-Hydroxyester **16c** in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 470 mg, 1.65 mmol, 37 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$) 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.66 (m, 2H, CH_2), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz $CH_3C\underline{H_2}$), 5.04 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 5.94 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, C=CH), 7.45-7.82 (m, 7H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.2 (CH_3), 16.4 ($CH_2C\underline{H_3}$), 41.6 (CH_2), 60.9 ($C\underline{H_2}CH_3$), 65.7 (CHOH), 124.2 ($C_{aromat.}$), 124.7 ($C_{aromat.}$), 125.9 ($C_{aromat.}$), 126.2 ($C=\underline{C}H_2$), 127.5 ($C_{aromat.}$), 127.8 ($C_{aromat.}$), 128.2 ($C_{aromat.}$), 128.8 ($C_{aromat.}$), 132.8 ($C_{aromat.}$), 133.3 ($C_{aromat.}$), 137.8 ($\underline{C}=CH_2$), 139.1 ($C_{aromat.}$).

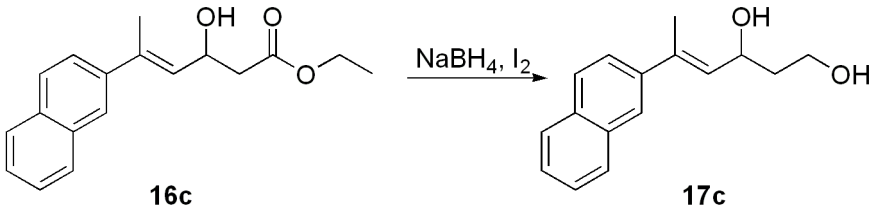
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3418 (s), 3054 (m), 2979 (m), 1730 (s), 1369 (m), 1277 (m), 1158 (s), 1019 (s), 853 (m), 816 (s), 747(s).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 284 (M^+, 7), 266 (M^+-H_20, 13), 196 (M^+-$CC(=O)OCH_2CH_3$, 56), 179 (100), 155 (77), 128 (52).

Synthese von 5-(Naphthalen-2-yl)hex-4-en-1,3-diol 17c (aeb2-066)



16c **17c**

Nach AAV5 wurden 470 mg (1.65 mmol) des Aldols **16c** mit 160 mg (4.13 mmol, 2.5 eq) $NaBH_4$ und 130 mg (0.5 mmol, 0.3 eq) Iod in 12.5 mL THF reduziert. Säulenchromatographische Aufarbeitung ($CHCl_3$/MeOH 9:1, r_f = 0.23) des Rohproduktes lieferte das Diol **17c** in Form eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 300 mg, 1.24 mmol, 75 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.89 (m, 2H, CH_2) 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.29 (br s, 2H, OH), 3.94 (m, 2H, $C\underline{H_2}OH$), 4.90 (m, 2H, $C\underline{H}OH$), 6.00 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 7.2 Hz, C=CH), 7.25-7.82 (m, 7H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 16.3 (CH_3), 38.8 (CH_2), 61.4 (CH_2O), 69.2 (CHOH), 124.1 ($C_{aromat.}$), 124.6 ($C_{aromat.}$), 127.5 ($C_{aromat.}$), 127.6 ($C_{aromat.}$), 127.8 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 128.1 ($C_{aromat.}$), 128.7 ($C_{aromat.}$), 130.6 (C=$\underline{C}$H), 133.3 ($C_{aromat.}$), 136.9 ($\underline{C}$=CH), 138.7 ($C_{aromat.}$).

IR (Film):

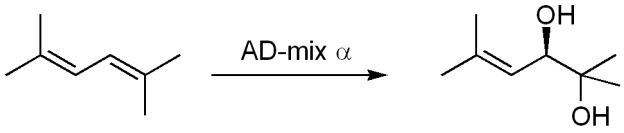
ν (cm^{-1}) = 3304 (s), 2921 (s), 2851 (m), 1420 (m), 1272 (m), 1046 (s), 904 (s), 854 (m), 815 (s), 727(s).

MS (EI, 70 eV):

m/z (%) = 242 (M^+, 5), 192 (M^+-H_20, 5), 175 (M^+-OCH_2CH_3, 100), 148 (M^+-$O{=}COH_2CH_3$, 83).

Smp. = 38-39 °C (aus $CHCl_3$).

Synthese von (*S*)-2,4-dimethyl-hex-4-en-2,3-diol 19 (aeb1-003)[96]



18 **19**

Zu einer Mischung aus je 50 mL Wasser und *tert*-Butanol wurden unter Rühren bei RT portionsweise 15 g AD-mix α und 0.95 g (10 mmol) Methansulfonamid gegeben. Nachdem 10 min gerührt worden war, wurden rasch 1.1 g (10 mmol) 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien **18** zugefügt und das Reaktionsgemisch für 2 h gerührt. Anschließend wurden 15 g Na_2SO_3 zugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Es wurde mit Essigester (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck

entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Et_2O, r_f = 0.70) gereinigt. Produkt **19** konnte als hellgelbes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 1.27 g, 8.5 mmol, 85 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

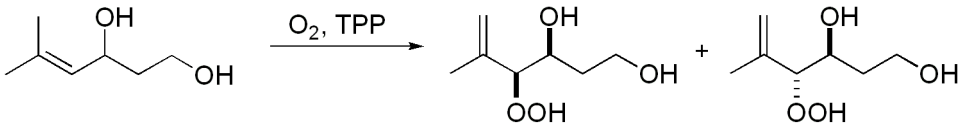
δ (ppm) = 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.70 (br, 2H, 2 OH), 4.10 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, C<u>H</u>OH), 5.16 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, CH=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 18.4 (<u>C</u>H_3C=C), 23.2 (<u>C</u>H_3C=C), 26.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 74.9 (CH_3<u>C</u>OH), 76.6 (CHOH), 123.6 (C=<u>C</u>H), 137.1 ((CH_3)$_2$<u>C</u>=C).

5.3.2 Photooxygenierungen

4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-en-1,3-diol 20a und 20b (aeb1-077)



8a **20a** **20b**

a) Nach AAV6a wurden 130 mg (1 mmol) 5-Methylhex-4-ene-1,3-diol **8a** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch von 4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-ene-1,3-diol (**20a/b**) (d.r. 83:17) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 94 %.

b) b) Nach AAV6b wurden 130 mg (1 mmol) Diol **8a** in 1.5 g Polystyrol für 20 h bei RT belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch des Hydroperoxids **20a/b** (d.r. 76:24) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 70 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **20a**):

δ (ppm) = 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.70 (s, 3H, CH_3), 3.73 (sext, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH_2O), 3.88 (dt, 1H, *J* = 3.2 Hz, 5.5 Hz, CHO), 4.17 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CHOO), 5.01 (d, 2H, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **20a**):

δ (ppm) = 17.9 (CH_3), 34.3 (CH_2), 60.1 (CH_2O), 69.6 (CHO), 93.2 (CHOO), 116.5 (C=$\underline{C}H_2$), 141.3 ($\underline{C}$=CH_2).

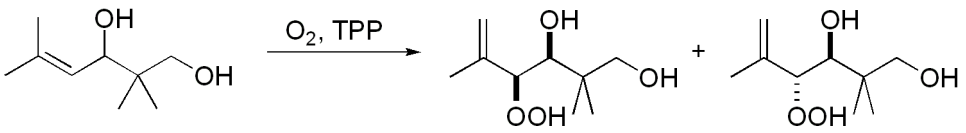
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **20b,** zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.77 (s, 3H, CH_3), 4.27 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, CHOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **20b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 18.1 (CH_3), 91.4 (CHOO), 115.3 (C=$\underline{C}H_2$).

4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol 21a und 21b (aeb1-116)



8b **21a** **21b**

Nach AAV6a wurden 158 mg (1 mmol) 2,2,5-Trimethylhex-4-ene-1,3-diol **8b** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch von 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-ene-1,3-diol (**21a/b**) (d.r. 94:6) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 100 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **21a**):

δ (ppm) = 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.79 (s, CH_3C=), 3.54 (m, 3H, CH_2O, CHO), 4.40 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, CHOO), 5.09 (dt, 2H, *J* = 1.2 Hz, 12.6 Hz, CH_2=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **21a**):

δ (ppm) = 19.0 (CH_3), 19.8 (CH_3), 23.0 ($\underline{C}H_3C$=), 38.7 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 71.2 (CH_2O), 77.9 (CHO), 87.5 (CHOO), 114.6 ($\underline{C}H_2$=C), 142.9 ($\underline{C}$=CH_2).

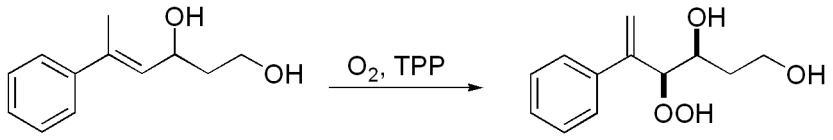
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **21b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 0.92 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.81 (s, CH_3C=), 3.53 – 3.56 (m, 3H, CH_2O, CHO), 4.25 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, CHOO), 5.24 (dt, 2H, *J* = 1.2 Hz, 9.3 Hz, CH_2=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **21b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 89.9 (CHOO), 116.6 (CH_2=C).

Synthese von 4-Hydroperoxy-5-phenylhex-5-en-1,3-diol 22 (aeb2-041)



17a 22

Nach AAV6a wurden 100 mg (0.52 mmol) Diol **17a** und 1.5 mg TPP in 30 mL CCl_4 belichtet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte das Hydroperoxydiol **22**. Der Umsatz der Reaktion betrug 100 %.

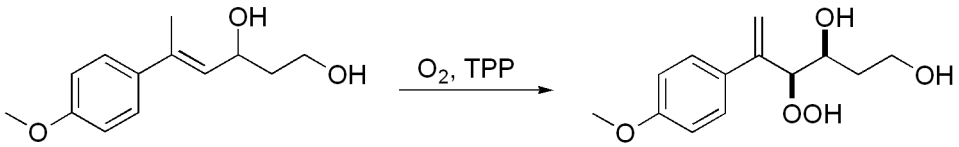
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.63 (m, 2H, CH_2), 3.66 (m, 2H, CH_2O), 3.96 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, CHO), 4.78 (m, 1H, CHOO), 5.54 (dt, 2H, *J* = 1.2 Hz, 12.6 Hz, C$\underline{H_2}$=C), 7.30 - 7.60 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 34.1 (CH_2), 60.6 (CH_2OH), 72.3 (CHOH), 91.3 (CHOOH), 118.0 (C=$\underline{C}H_2$), 126.9 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 128.5 ($C_{aromat.}$), 139.5 ($\underline{C}$=CH_2), 144.9 ($C_{aromat.}$).

Synthese von 4-Hydroperoxy-5-(4-methoxyphenyl)hex-5-en-1,3-diol 23 (aeb2-067)



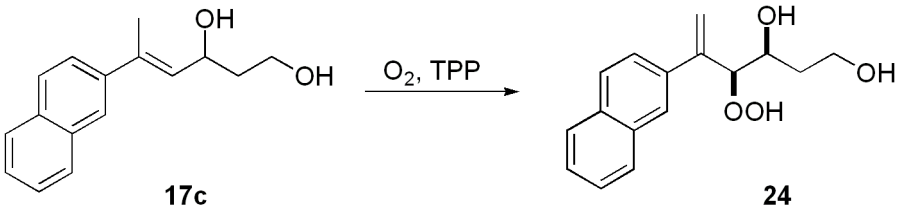
17b **23**

Nach AAV6a wurde 126 mg (0.57 mmol) Diol **17b** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch von **23** (d.r. 95:5) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 37 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.67 (m, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (m, 2H, CH_2O), 4.26 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, CHO), 4.62 (m, 1H, CHOO), 5.14 (d, 2H, *J* = 12.3 Hz, $C\underline{H_2}$=C), 6.7 -7.4 (m 4H, $C_{aromat.}$).

Synthese von 4-Hydroperoxy-5-(naphthalene-2-yl)hex-5-en-1,3-diol 24 (aeb2-120)



17c **24**

Nach AAV6a wurde 200 mg (0.83 mmol) Diol **17c** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Hydroperoxid **24** erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 40 %.

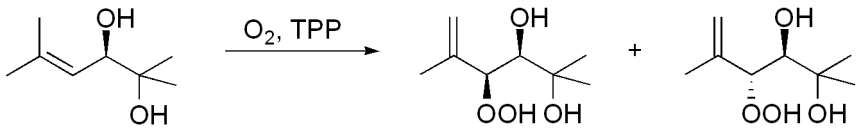
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.89 (m, 2H, CH_2) 3.97 (m, 2H, $C\underline{H_2}OH$), 4.34 (m, 1H, CHO), 4.65 (m, 2H, $C\underline{H}OOH$), 5.81 (m, 2H, C=CH_2), 7.25-7.82 (m, 7H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 35.8 (CH_2), 60.2 (CH_2O), 69.8 (CHOH), 124.1 ($C_{aromat.}$), 124.6 ($C_{aromat.}$), 127.5 ($C_{aromat.}$), 127.6 ($C_{aromat.}$), 127.8 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 128.1 ($C_{aromat.}$), 128.7 ($C_{aromat.}$), 129.4 (C=$\underline{C}H_2$), 133.3 ($C_{aromat.}$), 138.7 ($C_{aromat.}$), 139.7 ($\underline{C}$=CH_2).

(*3R,4S*)-4-Hydroperoxy-2,5-dimethylhex-5-en-2,3-diol 25a und 25b (aeb1-004)



19 **25a** **25b**

a) Nach AAV6a wurden 144 g (1 mmol) (R)-2,4-dimethyl-hex-4-en-2,3-diol **19** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch von

(*3R,4S*)-4-Hydroperoxy-2,5-dimethylhex-5-ene-2,3-diol (**25a/b**) (d.r. 87:13) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 83 %.

b) Nach AAV6b wurden 144 mg (1 mmol) des 1,2-Diols **19** in 1.5 g Polystyrol für 20 h bei RT belichtet. Die Petrischale wurde dabei auf 0 °C gekühlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch des Hydroperoxids **25a/b** (d.r. 52:48) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 69 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **25a**):

δ (ppm) = 1.35 (s, 6H, 2 CH_3), 1.82 (s, 3H, CH_3C=), 3.47 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, CHO), 4.61 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, HCOO), 5.09 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H_2C=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **25a**):

δ (ppm) = 19.8 ($\underline{C}H_3C$=), 24.9 (CH_3), 27.3 (CH_3), 72.9 (($CH_3)_2\underline{C}O$), 76.1 (HCO), 87.0 (HCOO), 114.3 ($H_2\underline{C}$=C), 141.5 (($CH_3\underline{C}$=C).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **25b**):

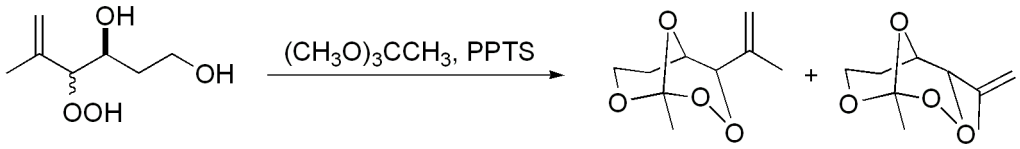
δ (ppm) = 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3C=), 3.35 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, HCO), 4.36 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, HCOO), 5.04 (d, 2H, H_2C=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **25b**):

δ (ppm) = 17.7 ($\underline{C}H_3C$=), 25.8 (CH_3), 25.9 (CH_3), 73.0 (($CH_3)_2\underline{C}O$), 74.2 (HCO), 89.9 (HCOO), 116.7 ($H_2\underline{C}$=C), 142.7 (($CH_3\underline{C}$=C).

5.3.3 Trioxansynthese

Synthese von 1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1]nonan 27a und 27b (aeb1-110)



20 **27a** **27b**

Nach AAV7 wurden 162 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-en-1,3-diol **20** mit 0.16 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylorthoacetat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL

Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (EA/*c*-hex 1:9, r_f = 0.38) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **27a** und **27b** (d.r. 91:9).

Ausbeute: 44 mg, 0.24 mmol, 24 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **27a**):

δ (ppm) = 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.74 (m, 1H, CH_2), 1.86 (s, 3H, CH_3C=), 2.49 (m, 1H, CH_2), 3.93 (m, 1H, CH_2O), 4.26 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, CHO), 4.35 (s, 1H, CHOO), 4.70 (m, 1H, CH_2O), 5.14 (d, 2H, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **27a**):

δ (ppm) = 19.6 (=C<u>C</u>H_3), 24.0 (CH_3), 27.4 (CH_2), 60.2 (CH_2O), 65.4 (CHO), 84.2 (CHOO), 113.4 (CH_3<u>C</u>OO), 114.9 (C=<u>C</u>H_2), 141.2 (<u>C</u>=CH_2).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **27b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 4.16 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, CH), 4.26 (m, 1H, CH_2O), 4.55 (m, 1H, CH_2O), 4.95 (d, 2H, C=CH_2), 5.00 (s, 1H, CHOO).

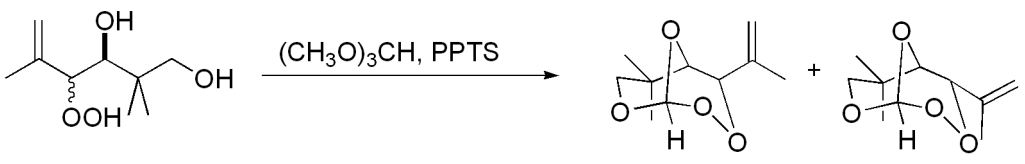
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **27b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 19.8 (=C<u>C</u>H_3), 22.4 (CH_3), 23.4 (CH_2), 61.5 (CH_2O), 66.5 (CH), 83.2 (CHOO), 112.7 (C=<u>C</u>H_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2968 (s), 2913 (s), 1651 (w), 1435 (m), 1379 (s), 1272 (s), 1106 (s), 969 (m), 801 (m).

Synthese von 6,6-Dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1]-nonan 31a und 31b (aeb2-087)



21 **31a** **31b**

Nach AAV7 wurden 190 mg (1mmol) 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol **21** mit 0.16 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylorthoformiat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O/*n*-hex 1:9, r_f = 0.47) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **31a** und **31b** (d.r. 92:8).

Ausbeute: 55 mg, 0.28 mmol, 28 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **31a**):

δ (ppm) = 0.90 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 1.39 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.86 (s, 3H, CH_3C=), 3.51 (dd, 1 H, *J* = 1.2 Hz, 10.8 Hz, CH_2O), 3.59 (s, 1H, CHO), 4.58 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, CH_2O), 4.69 (s, 1 H, CHOO), 5.15 (d, 2H, CH_2=C), 5.86 (s, 1H, HCOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **31a**):

δ (ppm) = 19.2 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 21.8 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 26.4 ($\underline{C}H_3C$=), 32.7 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 70.8 (CH_2O), 72.9 (CHO), 81.5 (CHOO), 107.1 (HCOO), 115.1 ($\underline{C}H_2$=C), 141.4 ($\underline{C}$=CH_2).

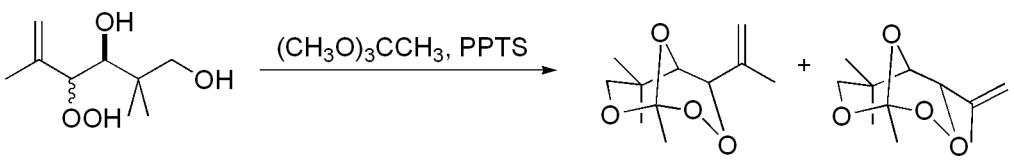
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **31b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 0.98 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.35 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.79 (s, 3H, CH_3C=), 3.72 (s, 1H, CHO), 4.76 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O); 4.92 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz CHOO), 5.28 (d, 2H, CH_2=C), 5.79 (s, 1H, HCOO).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2962 (s), 2901 (s), 1727 (m), 1650 (w), 1474 (s), 1449 (w), 1376 (m), 1133 (s), 1056 (s), 948 (s), 906 (m).

Synthese von 1,6,6-trimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1]-nonan 32a und 32b (aeb1-117)



21 **32a** **32b**

Nach AAV7 wurden 190 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol **21** mit 0.16 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylorthoacetat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL

Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O/*n*-hex 1:9, r_f = 0.49) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **32a** und **32b** (d.r. 85:15).

Ausbeute: 55 mg, 0.28 mmol, 28 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **32a**):

δ (ppm) = 0.86 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 1.32 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.46 (CH_3COO), 1.82 (s, 3H, CH_3C=), 3.43 (dd, 1 H, *J* = 1.2 Hz, 10.5 Hz, CH_2O), 3.60 (s, 1H, CHO), 4.50 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, CH_2O), 4.60 (s, 1 H, CHOO), 5.09 (dd, 2H, CH_2=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **32a**):

δ (ppm) = 19.1 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 21.3 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 23.8 ($\underline{C}H_3COO$), 26.3 ($\underline{C}H_3C$=), 31.7 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 71.2 (CH_2O), 74.8 (CHO), 80.1 (CHOO), 112.8 ($CH_3\underline{C}OO$), 114.9 ($\underline{C}H_2$=C), 141.5 ($\underline{C}$=CH_2).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **32b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 0.95 (s. 3H, $C(CH_3)_2$), 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.44 (s, 3H, CH_3COO), 1.78 (s, 3H, CH_3C=), 3.45 (m, 1H, CH_2O), 3.74 (s, 1H, CHOO), 4.74 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, CH_2O), 4.89 (dd, 2H, *J* = 0.9 Hz, 4.8 Hz, CH_2=C), 5.09 (1H, m, CHOO).

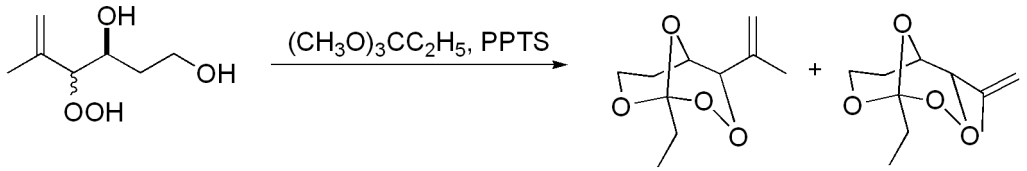
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **32b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 18.3 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 21.2 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 23.3 ($\underline{C}H_3COO$), 28.4 (C=$\underline{C}H_3$), 33.7 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 74.3 (CH_2O), 74.8 (CHO), 84.2 (CHOO), 111.1 ($C\underline{H_2}$=C), 111.7 ($CH_3\underline{C}OO$), 139.5 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2957 (s), 1731 (m), 1650 (w), 1473 (m), 1446 (w), 1381 (s), 1135 (3), 1267 (s), 1079 (s).

Synthese von 1-Ethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1]nonan 28a und 28b (aeb1-139)



20 **28a** **28b**

Nach AAV7 wurden 162 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-en-1,3-diol **20** mit 0.6 mL (3 mmol, 3 eq) Triethylisopropylat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Et_2O/PE 1:9, r_f = 0.65, 0.44) konnte zunächst Diastereoisomer **28b** und durch weiteres Eluieren Diastereoisomer **28a** isoliert werden.

Ausbeute: 36 mg, 0.18 mmol, 18 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **28a**):

δ (ppm) = 0.95 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.71 (m, 3H, 2 x CH_2), 1.86 (s, 3H, CH_3), 2.45 (m, 1H, CH_2), 3.91 (m, 1H, CH_2O), 4.26 (dt, 1H, *J* = 6.6 Hz, 1.5 Hz, CHO), 4.38 (s, 1H, CHOO), 4.63 (m, 1H, CH_2O), 5.13 (d, 2H, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **28a**):

δ (ppm) = 6.6 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$) 19.4 (CH_3), 27.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 59.7 (CH_2O), 65.5 (CHO), 84.5 (CHOO), 114.5 (OO<u>C</u>CH$_2$), 115.0 (C=<u>C</u>H$_2$), 141.2 (<u>C</u>=CH$_2$).

Ausbeute: 16 mg, 0.08 mmol, 8 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **28b**):

δ (ppm) = 0.98 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.73 (m, 5H, CH_3, CH_2), 2.01 (m, 1H, CH_2), 2.15 (m, 1H, CH_2), 3.92 (m, 1H, CH_2O), 4.21 (dt, 1H, *J* = 7.6Hz, 2.3 Hz CHO), 4.50 (m, 1H, CH_2O), 5.13 (d, 3H, C=CH_2, CHOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **28b**):

δ (ppm) = 6.8 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$) 19.8 (CH_3), 22.7 (CH_2), 30.1 (CH_2), 61.4 (CH_2O), 66.3 (CHO), 83.4 (CHOO), 112.7 (OO<u>C</u>CH$_2$), 113.7 (C=<u>C</u>H$_2$), 138.3 (<u>C</u>=CH$_2$).

IR (Film):

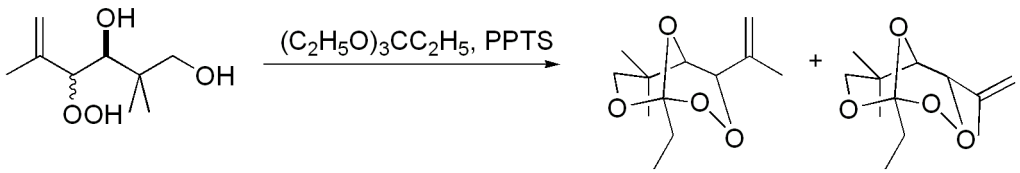
ν (cm^{-1}) = 2975 (m), 2929 (m), 1651 (w), 1465 (m), 1376 (m), 1250 (s), 1108 (s), 978 (s), 916 (m).

HRMS (ESI, $C_{10}H_{14}O_4$):

ber.: 223.1 g/mol

gef.: 223.093 ± 0.0015.

Synthese von 1-Ethyl-6,6-dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1] nonan 33a und 33b (aeb1-141)



21 **33a** **33b**

Nach AAV7 wurden 190 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol **21** mit 0.6 mL (3 mmol, 3 eq) Triethylisopropylat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O/PE 1:9, r_f = 0.67) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **33a** und **33b** (d.r. 87:13).

Ausbeute: 46 mg, 0.2 mmol, 20 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **33a**):

δ (ppm) = 0.86 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 0.96 (s, 3H, *J* = 7.5 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.72 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 1.81 (s, 3H, CH_3C=), 3.41 (dd, 1 H, *J* = 1.2 Hz, 10.8 Hz, CH_2O), 3.60 (s, 1H, CHO), 4.46 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, CH_2O), 4.64 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, CHOO), 5.03 (s, 1H, CH_2=C), 5.12 (s, 1H, CH_2=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **33a**):

δ (ppm) = 6.8 ($\underline{C}H_3CH_2$), 18.8 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 21.2 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 26.1 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 30.4 ($CH_3\underline{C}H_2$), 70.5 (CH_2O), 75.0 (CHO), 80.5 (CHOO), 111.1 ($OO\underline{C}CH_2$), 114.9 ($C=\underline{C}H_2$), 141.6 ($\underline{C}=CH_2$).

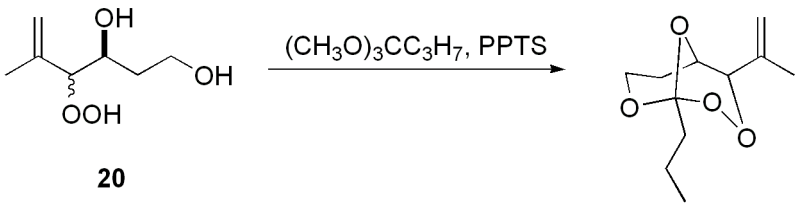
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **33b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.80 (s, 3H, CH_3C=), 3.48 (d, 1 H, J = 9.9 Hz, CH_2O), 3.75 (s, 1H, CHO), 4.74 (d, 1 H, J = 10.2 Hz, CH_2O), 4.90 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, CH_2=C), 5.12 (1H, m, CHOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$**, 33b,** zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 7.0 ($\underline{C}H_3CH_2$), 20.2 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 29.7 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 29.7 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 31.9 ($CH_3\underline{C}H_2$), 74.3 (CH_2O), 74.7 (CHO), 84.4 (CHOO), 112.6 ($OO\underline{C}CH_2$), 114.0 (C=$\underline{C}H_2$), 139.6 ($\underline{C}$=CH_2).

Synthese von 1-Propyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1]nonan 29 (aeb1-122)



20 **29**

Nach AAV7 wurden 162 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-en-1,3-diol **20** mit 0.48 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylisobutyrat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (EA/*c*-hex 1:9, r_f = 0.36) lieferte das Diastereoisomer **29**.

Ausbeute: 49 mg, 0.23 mmol, 23 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.88 (t, 3H, J = 7.5 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.71 (m, 2H, $CH_3C\underline{H_2}$), 1.76 (m, 1H, CH_2), 1.85 (s, 3H, CH_3), 2.45 (m, 1H, CH_2), 3.89 (m, 1H, CH_2O), 4.24 (d, 1H, J = 6.6Hz, CHO), 4.36 (s, 1H, CHOO), 4.62 (m, 1H, CH_2O), 5.12 (d, 2H, C=CH_2).

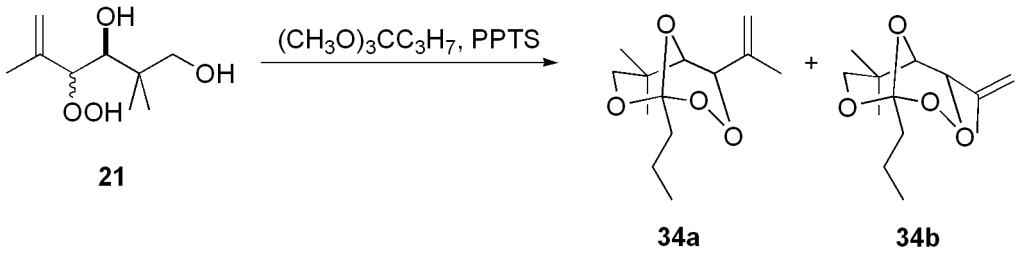
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 13.9 ($\underline{C}H_3CH_2$), 15.6 (CH_2), 19.3 (CH_3), 27.6 (CH_2), 39.5 ($CH_3\underline{C}H_2$), 59.7 (CH_2O), 65.3 (CHO), 84.4 (CHOO), 144.3 ($OO\underline{C}CH_2$), 114.9 ($C=\underline{C}H_2$), 141.2 ($\underline{C}=CH_2$).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2965 (s), 2872 (m), 1651 (w), 1454 (m), 1377 (m), 1245 (s), 1147 (m), 1111 (s), 1009 (s), 943 (s), 846 (m).

Synthese von 6,6-Dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-1-propy-2,3,8,9-tetraoxa-bicylco[3.3.1] nonan 34a und 34b (aeb1-124)



21 **34a** **34b**

Nach AAV7 wurden 190 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol **21** mit 0.48 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylisobutyrat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O/*n*-hex 1:9, r_f = 0.58) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **34a** und **34b** (d.r. 89:11).

Ausbeute: 63 mg, 0.26 mmol, 26 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **34a**):

δ (ppm) = 0.86 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.89 (s, 3H, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.65 (m, 2H, $CH_3C\underline{H_2}$), 1.81 (s, 3H, $CH_3C=$), 3.41 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH_2O), 3.59 (s, 1H, CHO), 4.47 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH_2O), 4.64 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, CHOO), 5.08 (d, 2H, $C=CH_2$)

.

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **34a**):

δ (ppm) = 13.9 ($\underline{C}H_3CH_2$), 15.8 (CH_2), 18.9 ($\underline{C}H_3C$=), 21.2 (C($\underline{C}H_3)_2$), 26.2 (C($\underline{C}H_3)_2$), 31.9 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 39.2 ($\underline{C}H_2CH_3$), 70.6 (CH_2O), 75.0 (CHO), 80.5 (CHOO), 113.8 (OO$\underline{C}CH_2$), 114.9 ($\underline{C}H_2$=C), 141.7 ($\underline{C}$=CH_2).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **34b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 0.96 (s, 3H, C($CH_3)_2$), 0.92 (s, 3H, C$\underline{H}_3CH_2$), 1.29 (s, 3H, C($CH_3)_2$), 1.78 (s, 3H, CH_3C=), 3.47 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O), 3.75 (s, 1H, CHO), 4.75 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O), 4.90 (d, 2H, C=CH_2), 5.08 (1H, m, CHOO).

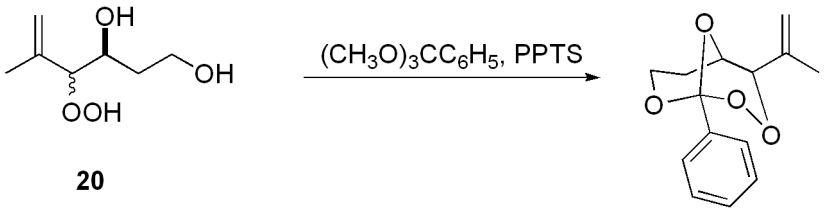
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **34b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 14.1 ($\underline{C}H_3CH_2$), 16.0 (CH_2), 20.2 ($\underline{C}H_3C$=), 21.0 (C($\underline{C}H_3)_2$), 28.4 (C($\underline{C}H_3)_2$), 33.9 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 38.5 ($\underline{C}H_2CH_3$), 74.3 (CH_2O), 74.7 (CHO), 84.4 (CHOO) , 111.2 ($\underline{C}H_2$=C), 112.5 (OO$\underline{C}CH_2$)), 139.5 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2961 (s), 2866 (s), 1731 (w), 1651 (w), 1471 (m), 1375 (m), 1137 (w), 1242 (s), 1083 (s), 946 (s).

Synthese von 1-Phenyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicyclo[3.3.1]nonan 30a und 30b (aeb1-120)



20 **30**

Nach AAV7 wurden 162 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-en-1,3-diol **20** mit 0.51 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylorthobenzoat und katalytischen Mengen PPTS in 12 ml Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (EA/*c*-hex, 1:9, r_f = 0.44) wurde ein untrennbares Gemisch der Diastereoisomere **30a** und **30c** (d.r. 95:5) und Trimethylorthobenzoat erhalten.

Ausbeute: 83 mg, 0.35 mmol, 30 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) 1.93 (s, 3H, CH_3C=), 1.98 (m, 1H, CH_2), 2.61 (m, 1H, CH_2), 4.11 (m, 1H, CH_2O), 4.43 (s, 1H, CHOO), 4.52 (dt, 1H, *J* = 1.7, 7.1 Hz, CHO), 4.83 (m, 1H, CH_2O), 5.27 (dd, 2H, CH_2=C), 7.34 (m, 3H, H_{aromat}), 7.36 (m, 2H, H_{aromat}).

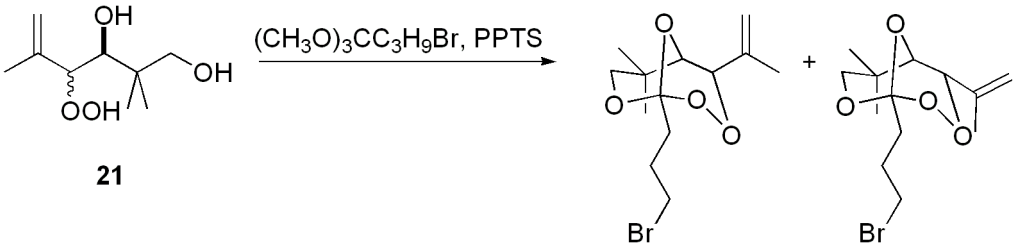
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 19.8 ($\underline{C}H_3C$=), 27.6 (CH_2), 60.7 (CH_2O), 65.6 (CHO), 84.4 (CHOO), 112.3 (OCOO), 115.0 ($\underline{C}H_2$=C), 125.9 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 129.8 ($C_{aromat.}$), 136.8 ($C_{aromat.}$), 141.1 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2966 (m), 2913 (m), 1651 (w), 1450 (s), 1375 (w), 1316 (s), 1114 (s), 1038 (s), 971 (s), 854 (m), 749 (s), 695 (s).

Synthese von 1-(3-Bromoethyl)-6,6-dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo-[3.3.1]nonan 35a und 35b (aeb1-182)



21 **35a** **35b**

Nach AAV7 wurden 190 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol **21** mit 0.26 mL (1.5 mmol, 1.5 eq) 2-Bromo-1,1,3-trimethoxypropane und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O/ *c*-hex 1:9, r_f = 0.63) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **35a** und **35b** (d.r. 82:18).

Ausbeute: 77 mg, 0.24 mmol, 24 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **35a**):

δ (ppm) = 0.86 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.31 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.81 (s, 3H, CH_3C=), 3.42 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, $C\underline{H_2}CH_2Br$), 3.42 (m, 3H, CH_2O, $CH_2C\underline{H_2}Br$), 3.61 (s, 1H, CHO), 4.45 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, CH_2O), 4.66 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, CHOO), 5.08 (d, 2H, $C=CH_2$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **35a**):

δ (ppm) = 18.7 ($\underline{C}H_3C$=), 21.1 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 26.2 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 31.9 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 33.3 ($\underline{C}H_2CH_2Br$), 39.8 ($CH_2\underline{C}H_2Br$), 70.4 (CH_2O), 75.0 (CHO), 80.6 (CHOO), 111.2 ($OO\underline{C}CH_2$), 115.5 ($\underline{C}H_2$=C), 141.5 ($\underline{C}$=CH_2).

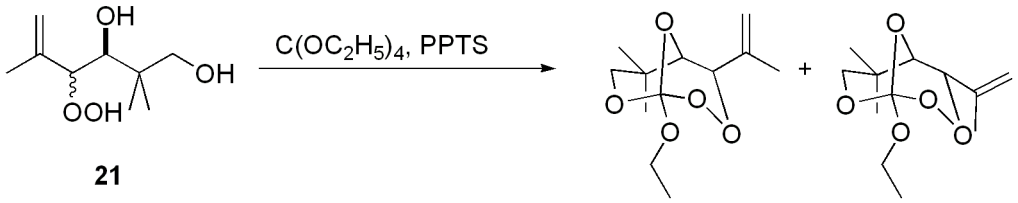
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **35b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 0.96 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 0.92 (s, 3H, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.29 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.78 (s, 3H, CH_3C=), 3.47 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O), 3.75 (s, 1H, CHO), 4.75 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O), 4.90 (d, 2H, $C=CH_2$), 5.08 (m, 1H, CHOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **35b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 14.1 ($\underline{C}H_3CH_2$), 16.0 (CH_2), 20.2 ($\underline{C}H_3C$=), 21.0 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 33.9 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 38.5 ($\underline{C}H_2CH_3$), 74.3 (CH_2O), 74.7 (CHO), 84.4 (CHOO) , 111.2 ($\underline{C}H_2$=C), 112.5 ($OO\underline{C}CH_2$)), 139.5 ($\underline{C}$=CH_2).

Synthese von 1-Ethoxy-6,6-dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa-bicyclo[3.3.1] nonan 36a und 36b (aeb1-185)



21 **36a** **36b**

Nach AAV7 wurden 190 mg (1 mmol) 4-Hydroperoxy-2,2,5-trimethylhex-5-en-1,3-diol **21** mit 0.3 mL (1.2 mmol, 1.2 eq) Tetraethylorthocarbonat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (Et_2O/*c*-hex 1:9 r_f = 0.57) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **36a** und **36b** (d.r. 93:7).

Ausbeute: 39 mg, 0.16 mmol, 16 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **36a**):

δ (ppm) = 0.85 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, $C\underline{H_3}CH_2O$), 1.35 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.78 (s, 3H, CH_3C=), 3.51 (dd, 1H, *J* = 1.6 Hz, 11.3 Hz, CH_2O), 3.83 (dd, 1H, *J*= 1.5 Hz, 3.8 Hz, CHO), 3.92 (dq, 2H, *J* = 1.0 Hz, 7.1 Hz, $CH_3C\underline{H_2}O$), 4.25 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, CH_2O), 4.74 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, CHOO), 5.11 (d, 2H, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **36a**):

δ (ppm) = 15.0 ($\underline{C}H_3CH2$), 17.7 ($\underline{C}H_3C$=), 19.8 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 25.7 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 32.0 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 60.4 ($OC\underline{H_2}CH_3$), 71.2 (CH_2O), 80.1 (CHO), 80.9 (CHOO), 111.8 ($OO\underline{C}CH_2$), 116.1 ($\underline{C}H_2$=C), 140.9 ($\underline{C}$=CH_2).

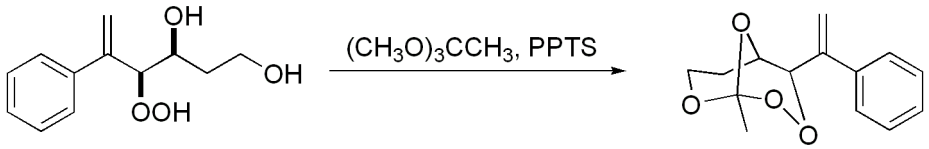
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **36b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.02 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.64 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O), 4.63 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH_2O), 4.95 (s, 1H, CHOO)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **36b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 15.3 ($\underline{C}H_3CH_2$), 28.3 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 61.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 75.2 ($\underline{C}H_2O$), 79.4 (CHO), 83.6 (CHOO).

Synthese von 1-Methyl-4-(1-phenylvinyl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan 37 (aeb2-043)



22 **37**

Nach AAV7 wurden 224 mg (0.5 mmol) Hydroperoxyd **22** mit 0.08 mL (1.5 mmol 3 eq) Trimethylorthoacetat und katalytischen Mengen PPTS in 6 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O, 4:1, r_f = 0.43) lieferte den Perorthoester **37**.

Ausbeute: 57 mg, 0.23 mmol, 46 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.74 (m, 1H, CH_2), 2.45 (m, 2H, CH_2), 3.94 (m, 1H, CH_2O), 4.21 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, CHO), 4.74 (m, 1H, CH_2O), 4.95 (s, 1H, CHOO), 5.58 (s, 1H, C=CH_2), 5.73 (s, 1H, C=CH_2), 7.35 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

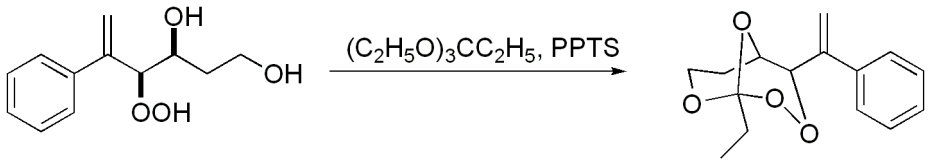
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 24.1 (CH_3), 27.5 (CH_2), 60.0 (CH_2O), 65.7 (CHO), 82.4 (CHOO), 113.5 (OCOO), 117.4 (C=$\underline{C}H_2$), 126.9 ($C_{aromat.}$), 127.9 ($C_{aromat.}$), 128.5 ($C_{aromat.}$), 139.2 ($C_{aromat.}$), 144.2 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2962 (m), 2923 (m), 2853 (m), 1493 (w), 1442 (m), 1380 (s), 1256 (s), 1105 (s), 966 (m), 900 (m), 752 (s), 702 (s).

Synthese von 1-Ethyl-4-(1-phenylvinyl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan 38 (aeb2-115)



22 **38**

Nach AAV7 wurden 224 mg (0.5 mmol) Hydroperoxid **22** mit 0.3 mL (1.5 mmol, 3 eq) Triethylorthopropylat und katalytischen Mengen PPTS in 6 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O, 4:1, r_f = 0.38) lieferte ein den Perorthoester **38**.

Ausbeute: 27 mg, 0.1 mmol, 21 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.75 (m, 3H, $CH_3C\underline{H_2}$, $C\underline{H_2}$), 2.44 (m, 1H, CH_2), 3.91 (m, 1H, CH_2O), 4.21 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, CHO), 4.68 (m, 1H, CH_2O), 4.96 (s, 1H, CHOO), 5.57 (s, 1H, C=CH_2), 5.71 (s, 1H, C=CH_2), 7.35 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

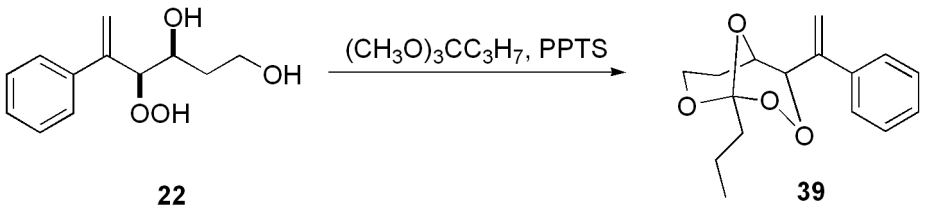
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.7 ($\underline{C}H_3CH_2$), 27.8 (CH_2), 30.8 ($CH_3\underline{C}H_2$), 59.6 (CH_2O), 65.8 (CHO), 82.9 (CHOO), 114.7 (OCOO), 117.6 ($C=\underline{C}H_2$), 127.0 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 128.5 ($C_{aromat.}$), 139.1 ($C_{aromat.}$), 144.4 ($\underline{C}=CH_2$).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2975 (m), 1493 (w), 1360 (m), 1250 (s), 1105 (s), 914 (s), 777 (s), 702 (s).

Synthese von 4-(1-Phenylvinyl)-1-propyl-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan 39 (aeb2-114)



22 **39**

Nach AAV7 wurden 224 mg (0.5 mmol) Hydroperoxid **22** mit 0.24 mL (1.5 mmol, 1.5 eq) Trimethylorthopropionat und katalytischen Mengen PPTS in 6 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O, 4:1, r_f = 0.48) lieferte den Perorthoester **39**.

Ausbeute: 39 mg, 0.14 mmol, 28 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.92 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.54 (m, 2H, $CH_3C\underline{H_2}$), 1.71 (m, 3H, $CH_3CH_2C\underline{H_2}$, CH_2), 2.42 (m, 1H, CH_2), 3.21 (m, 1H, CH_2O), 4.21 (dd, 1H, *J* = 1.8 Hz, 6.6 Hz, CHO), 4.68 (m, 1H, CH_2O), 4.96 (s, 1H, CHOO), 5.57 (s, 1H, $C=CH_2$), 5.71 (s, 1H, $C=CH_2$), 7.35 (m, 5H, $H_{aromat.}$).

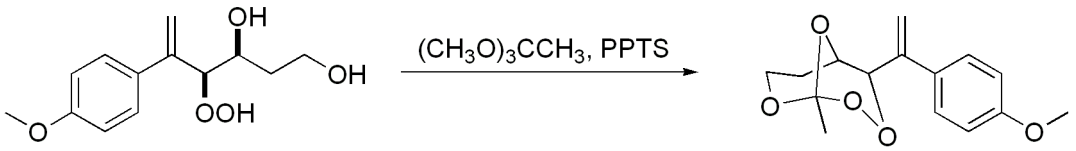
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.0 ($\underline{C}H_3CH_2$), 15.7 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 27.8 (CH_2), 39.6 ($CH_3\underline{C}H_2$), 59.6 (CH_2O), 65.6 (CHO), 82.8 (CHOO), 114.4 (OCOO), 117.5 ($C=\underline{C}H_2$), 126.9 ($C_{aromat.}$), 127.9 ($C_{aromat.}$), 128.5 ($C_{aromat.}$), 139.1 ($C_{aromat.}$), 144.4 ($\underline{C}=CH_2$).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2963 (s), 2928 (s), 2872 (s), 1732 (m), 1493 (w), 1378 (m), 1247 (s), 1119 (s), 928 (s), 777 (s), 701 (s).

Synthese von 4-(1-(4-Methoxyphenyl)vinyl)-1-methyl-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1] nonan 40 (aeb2-127)



23 **40**

Nach AAV7 wurden 120 mg (0.54 mmol) Hydroperoxid **23** und 0.21 mL (1.62 mmol, 3 eq) Trimethylorthoacetat mit katalytischen Mengen PPTS in 6 mL Dichlormethan umsetzt. Anschließende säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O, 4:1, r_f = 0.34) lieferte das Trioxan **40** in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 14 mg, 0.05 mmol, 9.3 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.70 (m, 1H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH_2), 3.70 (s, 3 H, CH_3O), 3.82 (m, 1H, CH_2O), 4.09 (dt, 1H, *J* = 1.9 Hz, 6.3 Hz, CHO), 4.61 (m, 1H, CH_2O), 4.83 (s, 1H, CHOO), 5.40 (s, 1H, C=CH_2), 5.51 (s, 1H, C=CH_2), 6.76 (d, 2H, *J* = 8.8, $H_{aromat.}$), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, $H_{aromat.}$).

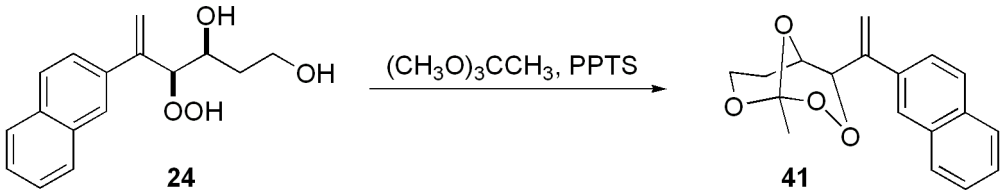
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 24.1 (CH_3), 27.8 (CH_2), 55.3 (CH_3O) 59.8 (CH_2O), 65.8 (CHO), 82.6 (CHOO), 113.6 (OCOO), 113.9 ($C_{aromat.}$), 116.2 (C=$\underline{C}H_2$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 131.3 ($C_{aromat.}$), 143.5 ($\underline{C}$=CH_2), 159.3 ($C_{aromat.}$).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2961 (s), 1606 (m), 1510 (s), 1464 (w), 1380 (m), 1246 (s), 1107 (m), 966 (m), 835 (s), 804 (m), 744 (w).

Synthese von 1-Methyl-4-(1-(naphthalen-2-yl)vinyl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan 41 (aeb2-122)



24 **41**

Nach AAV7 wurden 220 mg (0.8 mmol) Hydroperoxid **24** und 0.21 mL (1.62 mmol, 2 eq) Trimethylorthoacetat mit katalytischen Mengen PPTS in 8 mL Dichlormethan umsetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O, 4:1, r_f = 0.36) lieferte das Trioxan **41**.

Ausbeute: 50 mg, 0.17 mmol, 20.4 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.49 (m, 1H, CH_2), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.28 (m, 1H, CH_2), 3.91 (m, 1H, CH_2O), 4.29 (m, 1H,CH_2O), 4.36 (s, 1H, CHO), 5.28 (s, 1H, CHOO), 5.51 (s, 1H, C=CH_2), 5.58 (s, 1H, C=CH_2), 7.41 – 7.80 (m, 7H, $H_{aromat.}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 22.4 (CH_3), 28.1 (CH_2), 58.8 (CH_2O), 76.9 (CHO), 80.0 (CHOO), 113.7 (OCOO), 120.1 (C=$\underline{C}H_2$), 124.7 ($C_{aromat.}$), 124.8 ($C_{aromat.}$), 126.2 ($C_{aromat.}$), 126.4 ($C_{aromat.}$), 127.6 ($C_{aromat.}$), 128.0 ($C_{aromat.}$), 128.3 ($C_{aromat.}$), 132.9 ($C_{aromat.}$), 133.2 ($C_{aromat.}$), 136.1 ($C_{aromat.}$), 145.8 ($\underline{C}$=CH_2).

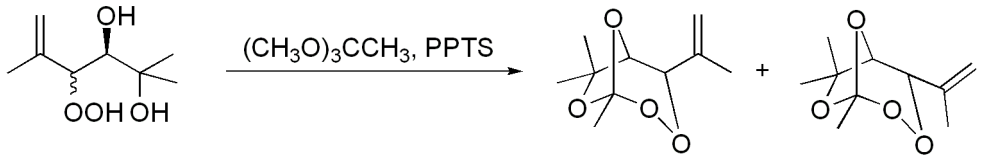
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3054 (m), 2966 (m), 2925 (m), 1731 (m), 1397 (s), 1300 (s), 1120 (s), 1012 (s), 942 (m), 855 (s), 750 (m).

MS (EI, 20 eV):

m/z (%) = 282 (M^+-CH_3, 5), 266 (M^+-O_2, 2), 240 (M^+-O_2CCH_3, 30), 222 (M^+-CH_3CO_3, 22), 195 (27), 184 (Naphthyl-C(CH_2CH_3)=CH_2, 82), 165 (Naphthyl-C(=CH_2)CH_3, 57), 155 (Naphthyl-C=CH_2, 100). 141 (Naphthyl-CH_2, 27), 128 (Naphthyl, 27), 75 (CH_3CO_3, 56), 57 (CH_3CO_2, 89).

Synthese von 1,6,6-Trimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,7,8-tetraoxabicyclo[3.2.1]octan 42a und 42b (aeb1-111)



25 **42a** **42b**

Nach AAV7 wurden 176 mg (1 mmol) des Hydroperoxids **25** mit 0.16 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylorthoacetat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (EA/*n*-hex 1:9, $r_f = 0.42$) lieferte das Produkt als Diastereoisomerengemisch aus **42a** und **42b** (d.r. 81:19).

Ausbeute: 37 mg, 0.19 mmol, 19 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **42a**):

δ (ppm) = 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.56 (s, 3H, CH_3COO), 1.62 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.90 (s, 3H, CH_3C=), 4.10 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CHO), 4.33 (s, 1H, CHOO), 5.23 (d, 2H, CH_2=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **42a**):

δ (ppm) = 20.3 ($\underline{C}H_3C$=, CH_3), 21.1 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 27.4 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 78.5 (CHO), 80.2 (CHOO), 82.1 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 114.1 ($\underline{C}H_2$=C), 122.2 ($CH_3\underline{C}OO$), 140.6 ($\underline{C}$=CH_2).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **42b,** zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.33 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.51 (s, 3H, CH_3COO), 1.60 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.78 (s, 3H, CH_3C=), 4.14 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, CHO), 4.86 (s, 1H, CH_2=C), 4.97 (s, 1H, CH_2=C), 5.02 (s, 1H, CHOO).

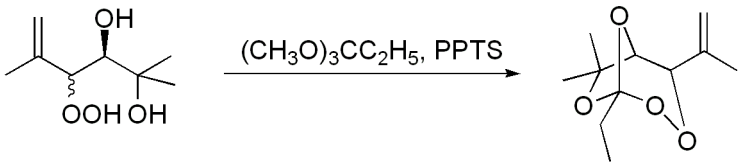
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **42b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 19.3 ($\underline{C}H_3C$=), 21.4 (CH_3), 28.4 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 83.1 (CHOO), 112.2 ($H_2\underline{C}$=C).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2978 (m), 2914 (m), 1651 (w), 1450 (m), 1386 (m), 1249 (m), 1113 (s), 1062 (s), 960 (m), 882 (s), 783 (m).

Synthese von 1-Ethyl-6,6-dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,7,8-tetraoxa-bicylco[3.2.1] octan 43 (aeb1-195)



25 **43**

Nach AAV7 wurden 176 mg (1 mmol) Hydroperoxids **25** mit 0.60 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylorthopropionat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (CH/Et_2O 1:9, $r_f = 0.46$) lieferte **43**.

Ausbeute: 32 mg, 0.13 mmol, 13 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.63 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.81 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 1.90 (s, 3H, CH_3C=), 4.09 (s, 1H, CHO), 4.34 (s, 1H, CHOO), 5.17 (s, 1H, CH_2=C), 5.29 (s, 1H, CH_2=C).

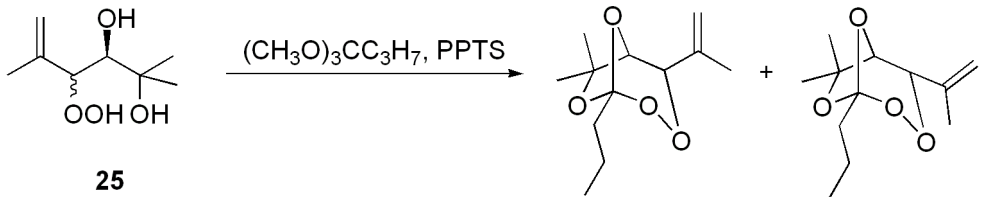
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.8 ($\underline{C}H_3CH_2$), 20.1 (CH_3), 21.1 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 25.8 ($CH_3\underline{C}H_2$), 27.3 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 78.5 (CHO), 80.5 (CHOO), 81.8 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 114.0 ($\underline{C}H_2$=C), 123.7 ($CH_3\underline{C}OO$), 140.7 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2974 (m), 2921 (m), 1651 (w), 1453 (m), 1366 (m), 1130 (m), 1064 (s), 963 (s), 804 (m).

Synthese von 6,6-Dimethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-1-propyl-2,3,7,8-tetraoxa-bicylco[3.2.1] octan 44a und 44b (aeb1-196)



25 **44a** **44b**

Nach AAV7 wurden 176 mg (1 mmol) (3R,4S)-4-hydroperoxy-2,5-dimethylhex-5-en-2,3-diol **25** mit 0.48 mL (3 mmol, 3 eq) Trimethylisobutyrat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (EA/*n*-hex 1:9, $r_f = 0.42$) lieferte ein Diastereoisomerengemisch aus **44a** und **44b** (d.r. 81:19).

Ausbeute: 37 mg, 0.19 mmol, 19 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **44a**):

δ (ppm) = 0.91 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.54 (m, 2H, $CH_3CH_2C\underline{H_2}$), 1.62 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.79 (m, 2H, $CH_3C\underline{H_2}$), 1.90 (s, 3H, CH_3C=), 4.07 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CHO), 4.33 (s, 1H, CHOO), 5.16 (s, 1H, CH_2=C), 5.28 (s, 1H, CH_2=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **44a**):

δ (ppm) = 13.9 ($\underline{C}H_3CH_2$), 16.0 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 20.1 (CH_3), 21.1 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 27.3 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 34.6 ($CH_3\underline{C}H_2$), 78.4 (CHO), 80.5 (CHOO), 81.7 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 114.0 ($\underline{C}H_2$=C), 123.4 ($CH_3\underline{C}OO$), 140.7 ($\underline{C}$=CH_2).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **44b**, zusätzliche Signale):

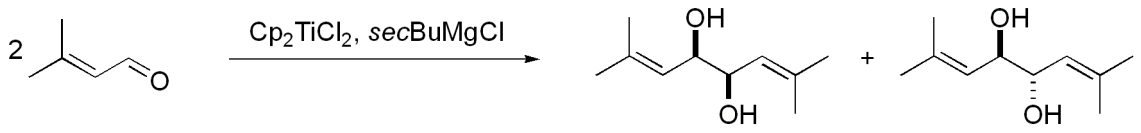
δ (ppm) = 1.42 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 4.14 (s, 1H, CHO), 4.87 (s, 1H, CH_2=C), 4.96 (s, 1H, CH_2=C), 5.02 (s, 1H, CHOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **44b**):

δ (ppm) = 14.0 ($\underline{C}H_3CH_2$), 16.4 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 21.4 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 26.9 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 112.1 ($\underline{C}H_2$=C).

5.3.4 Spidersynthese

Synthese von 2,7-dimethylocta-2,6-dien-4,5-diol 47a und 47b (aeb2-053)



7 **47a** **47b**

Zu einer Lösung von 750 mg (3 mmol, 2 eq) Titanocendichlorid in 30 mL THF wurden 1.5 mL *sec*-Butylmagnesiumchlorid (2M-Lösung in Et_2O, 3 mmol, 2 eq) bei -78 °C zugegeben. Die dunkelrote Lösung wurde 30 min bei -78 °C gerührt und 0.13 g (1.5 mmol) Methylcrotonaldehyd **6** zugetropft. Dabei färbte sich die Reaktionsmischung dunkelgrün. Nach weiteren 30 min bei -78 °C wurde die Reaktion auf RT gebracht und mit Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 x 30 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.39) lieferte das Diol **47** als Diastereoisomerengemisch (d.r. 84:16) in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 57 mg, 0.34 mmol, 46 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **47a**):

δ (ppm) = 1.68 (s, 6H, 2 x CH_3), 1.72 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.28 (br s, 2H, 2 x OH), 4.17 (dd, 2H, *J* = 1.8 Hz, 6.6 Hz, 2 x CHO), 5.11 (dd, 2H, *J* = 1.2 Hz, 6.9 Hz, 2 x C=CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **47a**):

δ (ppm) = 18.7 (q, CH_3), 25.9 (q, CH_3), 72.2 (d, CHO), 123.3 (d, C=<u>C</u>H), 137.9 (s, <u>C</u>=CH).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **47b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.76 (s, 6H, 2 x CH_3), 4.31 (m, 2H, 2 x CHO), 5.21 (dd, 2H, *J* = 1.2 Hz, 7.5 Hz, 2 x C=CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **47b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 71.4 (d, CHO), 123.0 (d, C=<u>C</u>H).

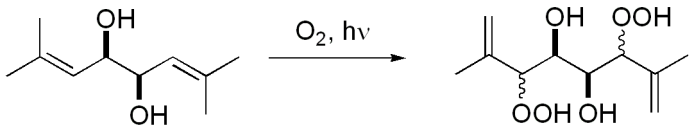
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3391 (s), 2968 (m), 2910 (s), 1677 (w), 1447 (m), 1375 (s), 1258 (m), 999 (s), 816 (m).

MS (EI):

m/z (%): Zersetzung.

Synthese von 3,6-Dihydroperoxy-2,7-diemthylocta-1,7-dien-4,5-diol 48 (aeb2-086)



47 **48**

Nach AAV6a wurden 100 mg (0.59 mmol) Diol **47** und 2 mg TPP in 30 mL CCl_4 bei 10 °C mit einer Quecksilberhochdrucklampe belichtet. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt als komplexes Diastereoisomerengemisch erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 100 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): nicht auswertbar

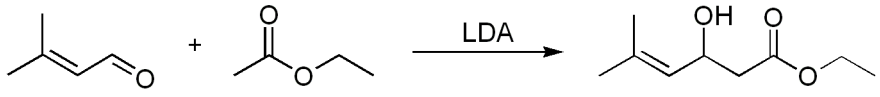
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 17.8/ 18.2 (CH_3), 68.5/ 68.9/ 70.0 (CHOH), 89.0/ 90.5 (CHOOH), 116.4/ 117.3 /117.4 (C=$\underline{C}H_2$), 140.8/ 141.4 ($\underline{C}$=CH_2).

5.4 Synthese von Addukten

5.4.1 Konvergente Synthese von monocyclischen Artemisininaddukten

Synthese von Ethyl-3-hydroxy-5-methylhex-4-enoat 58 (aeb1-033)[129]



6 **58**

Nach AAV 1a wurden 2.3 ml (24 mmol, 1.5 eq) Methylcrotonaldehyd **6** und 1.56 mL (16 mmol) Essigsäureester mit LDA umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.12) lieferte den *β*-Hydroxyester **58** als gelbes Öl.

Ausbeute: 2.3 g, 13.3 mmol, 83 %.

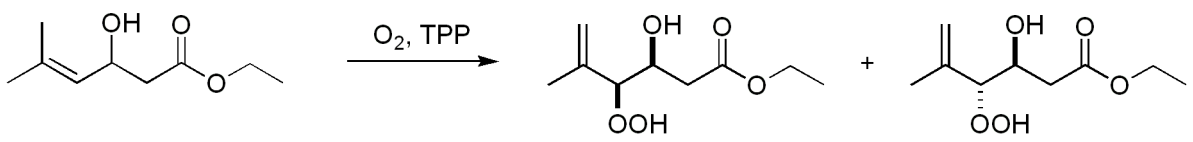
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.16 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.65 (s, 3H, CH$_3$), 1.67 (s, 3H, CH$_3$), 2.43 (m, 2H, CH$_2$), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH$_3$C<u>H</u>$_2$), 4.71 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 5.14 (dt, 1H, *J* = 8.66 Hz, HC=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.0 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 18.1 (<u>C</u>H$_3$C=), 25.6 (<u>C</u>H$_3$C=), 41.7 (CH$_2$), 60.5 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 65.0 (CHOH), 125.8 (H<u>C</u>=C), 135.8 (<u>C</u>=CH), 172.3 (<u>C</u>=O).

Synthese von Ethyl-4-hydroperoxy-3-hydroxy-5-methylhexyl-5-enoat 59a und 59b (aeb2-036)



58 **59a** **59b**

a) Nach AAV6a wurden 172 mg (1 mmol) Ester **58** und 3 mg TPP in 30 mL CCl_4 mit einer Quecksilberhochdrucklampe bei 10 °C belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde

ein Diastereoisomerengemisch aus **59a** und **59b** (d.r. 50:50) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 100 %.

b) Nach AAV6b wurden 320 mg (1.85 mmol) des β-Hydroxester **58** in 1.5 g Polystyrol für 20 h bei RT belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch des Hydroperoxids **59a** und **59b** (d.r. 48:52) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 100 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **59a**):

δ (ppm) = 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C$\underline{H_3}$CH$_2$), 1.78 (s, 3H, CH$_3$), 2.47 (m, 2H, CH$_2$), 4.22 (m, 3H, CH$_3$C$\underline{H_2}$, C$\underline{H}$OH), 4.33 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, C$\underline{H}$OOH), 5.09 (d, 2H, HC=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **59a**):

δ (ppm) = 14.0 (C$\underline{H_3}$CH$_2$), 18.2 (C$\underline{H_3}$C=), 36.9 (CH$_2$), 60.9 (CH$_3$C$\underline{H_2}$), 67.4 (CHOH), 90.4 (CHOOH), 115.4 (H$_2$C=C), 140.7 (C=CH$_2$), 171.9 (C=O).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **59b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C$\underline{H_3}$CH$_2$), 1.82 (s, 3H, CH$_3$), 2.62 (m, 2H, CH$_2$), 4.22 (m, 3H, CH$_3$C$\underline{H_2}$, CHOH), 4.41 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, C$\underline{H}$OOH), 5.11 (d, 2H, HC=C).

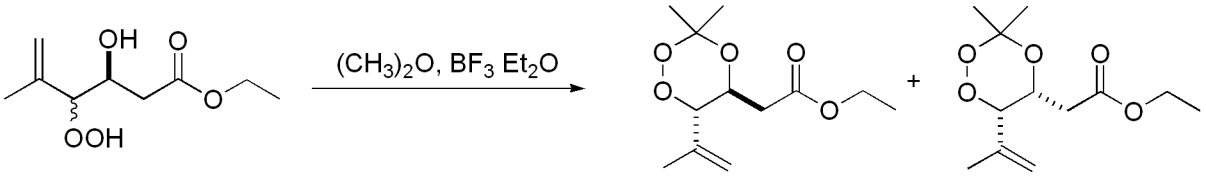
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **59b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 19.0 (C$\underline{H_3}$C=), 38.0 (CH$_2$), 67.9 (CHOH), 91.7 (CHOOH), 116.6 (H$\underline{C}$=C), 141.0 (C=CH), 172.8 (C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3414 (s), 2979 (m), 2928 (m), 1715 (s), 1649 (w), 1373 (s), 1174 (s), 1021 (s), 907 (m).

Synthese von Ethyl-2-(3,3-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan-5-yl)acetat 60a und 60b (aeb2-038)



59 **60a** **60b**

Nach AAV8 wurden 204 mg (1 mmol) Hydroperoxid **59** mit 320 mg (5.5 mmol, 5.5 eq) Aceton mit katalytischen Mengen $BF_3 \cdot Et_2O$ in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.45) lieferte ein Diastereoisomerengemisch (d.r. 88:12) von **60a** und **60b** in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 115 mg, 0.47 mmol, 47 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **60a**):

δ (ppm) = 1.23 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.31 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.76 (s, 3H, CH_3), 2.34 (m, 2H, CH_2), 4.12 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 4.32 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, CHOO), 4.44 (m, 1H, CHO), 5.06 (dd, 2H, *J* = 1.2 Hz, 6.9 Hz, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **60a**):

δ (ppm) = 11.3 ($\underline{C}H_3CH_2$), 14.1 (CH_3), 19.1 (CH_3), 25.7 (CH_3), 36.8 (CH_2), 60.5 ($CH_3\underline{C}H_2$), 67.0 (CHO), 86.7 (CHOO), 103.00 (OCOO), 118.5 (C=$\underline{C}H_2$), 138.6 ($\underline{C}$=CH_2), 170.3 (C=O).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **60b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.94 (s, 3H, CH_3), 4.12 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 4.70 (m, 1H, CHO), 4.98 (s, 1H, C=CH_2), 5.00 (s, 1H, C=CH_2).

IR (Film):

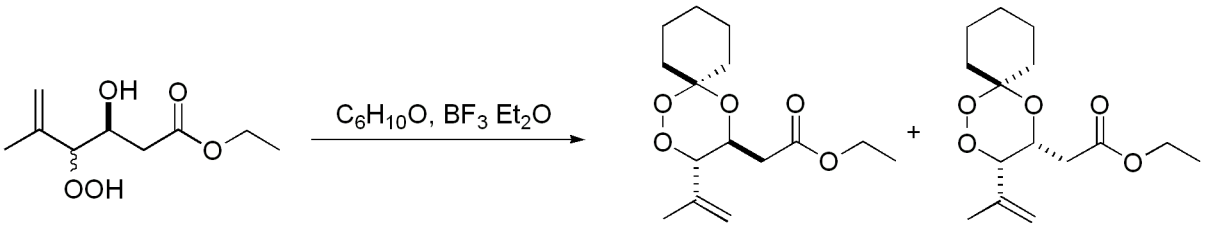
ν (cm^{-1}) = 2986 (s), 2938 (s), 1739 (s), 1646 (w), 144 (s), 1378 (s), 1256 (m), 1168 (s), 1054 (m), 917 (m).

Elementaranalyse: ($C_{12}H_{20}O_5$, M = 244.13 g/mol)

ber.: 59.00 % C 8.25 % H

gef.: 58.86 % C 8.22 % H.

Synthese von 4-(Ethyl-2-acetyl)-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecan 61a und 61b (aeb2-045)



59 **61a** **61b**

Nach AAV8 wurden 377 mg (1.85 mmol) Hydroperoxid **59** mit 180 mg (1.85 mmol) Cyclohexanon mit katalytischen Mengen $BF_3 \cdot Et_2O$ in 20 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.60) lieferte ein Diastereoisomerengemisch (d.r. 95:5) von **61a** und **61b** in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 110 mg, 0.39 mmol, 21 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **61a**):

δ (ppm) = 1.24 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.52 (m, 10 H, 5 x CH_2), 1.75 (s, 3H, CH_3), 1.98 (m, 1H, CH_2), 2.18 (m, 1H, CH_2), 2.38 (m, 2H, CH_2), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 4.32 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, CHOO), 4.45 (m, 1H, CHO), 5.07 (dd, 2H, *J* = 4.2 Hz, 1.2 Hz, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **61a**):

δ (ppm) = 14.2 (CH_3), 19.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 22.1 (CH_2), 22.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 34.7 ($\underline{C}H_2C$=O), 36.9 (CH_2), 60.6 ($CH_3\underline{C}H_2$), 66.3 (HCO), 86.9 (HCOO), 103.2 (OCOO), 118.5 (C=$\underline{C}H_2$), 138.7 ($\underline{C}$=CH_2), 170.4 (C=O).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **61b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 36.8 ($\underline{C}H_2$C=O), 64.8 (HCO), 84.3 HCOO), 103.2 (OCOO), 118.1 (C=$\underline{C}H_2$), 140.9 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

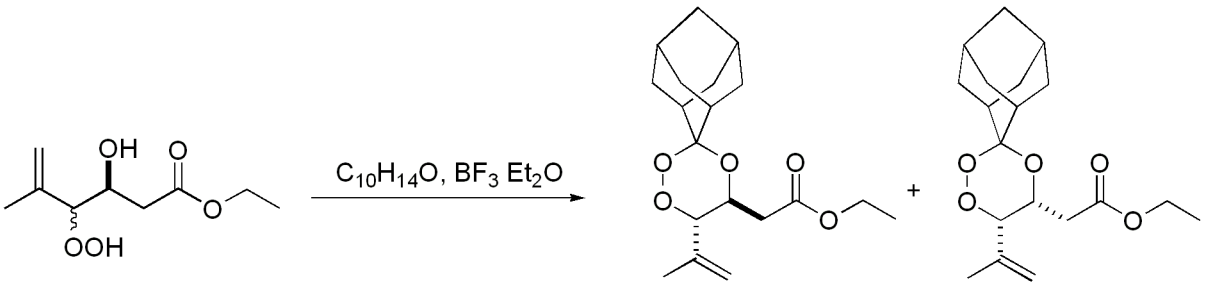
ν (cm^{-1}) = 2935 (s), 2860 (m), 1734 (s), 1647 (w), 1447 (m), 1366 (w), 1253 (m), 1158 (s), 1092 (s), 1029 (m), 944 (m).

HRMS (ESI, $C_{15}H_{24}O_5$):

ber.: 307.152 g/mol

gef.: 307.152 ± 0.0015.

Synthese von 4-(Ethyl-2-acetyl)-3-(prop-1-en-2yl)-spiro[1,2,4-trioxacyclohexan-3,2'-adamantan] 62a und 62b (aeb2-046)



59 **62a** **62b**

Nach AAV8 wurden 377 mg (1.85 mmol) Hydroperoxid **59** mit 278 mg (1.85 mmol) Adamantanon mit katalytischen Mengen $BF_3 \cdot Et_2O$ in 20 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O, 4:1, r_f = 0.71) lieferte ein Diastereoisomerengemisch (d.r. 91:9) von **62a** und **62b** in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 148 mg, 0.44 mmol, 24 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **62a**):

δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H$_3$</u>CH$_2$), 1.54 -1.80 (m, 12 H, CH_2, CH), 1.77 (s, 3H, CH_3), 2.41 (m, 2H, CH_2), 2.94 (br s, 1H, CH), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH$_3$C<u>H$_2$</u>), 4.32 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, HCO), 4.48 (m, 1H, CHOO), 5.10 (s, 2H, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **62a**):

δ (ppm) = 14.2 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 19.4 (CH_3), 27.1 (CH), 29.9 (CH), 32.7 (CH_2), 33.3 (2 x CH_2), 33.4 (CH_2), 36.4 (CH), 37.1 (<u>C</u>H$_2$C=O), 60.7 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 65.9 (CHO), 86.7 (CHOO), 105.2 (OCOO), 118.5 (C=<u>C</u>H$_2$), 138.7 (<u>C</u>=CH$_2$), 170.6 (C=O).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **62b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 2.83 (br s, 1H, CH), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 4.74 (m, 1H, CHOO), 5.00 (s, 2H, $C=CH_2$).

IR (Film):

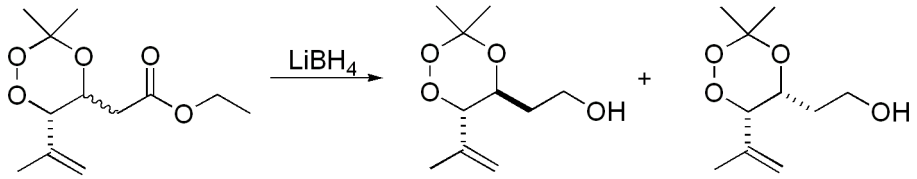
ν (cm^{-1}) = 2913 (s), 2855 (m), 1738 (s), 1648 (w), 1450 (m), 1379 (w), 1262 (m), 1173 (s), 1109 (s), 1023 (m), 926 (m).

HRMS (ESI, $C_{19}H_{28}O_5$):

ber.: 359.183 g/mol

gef.: 359.183 ± 0.0015.

Synthese von 2-(3,3-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan-5-yl)ethanol 63 (aeb2-040)



60 **63a** **63b**

Nach AAV9 wurden 115 mg (0.47 mmol) Trioxan **60** mit 22 mg (1 mmol, 2.1 eq) $LiBH_4$ in 1.5 mL THF reduziert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.38) lieferte ein Diastereoisomerengemisch (d.r. 85:15) des Produkts **63a** und **63b** als farbloses Öl.

Ausbeute: 82 mg, 0.39 mmol, 84 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **63a**):

δ (ppm) = 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.62 (m, 2H, CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.31 (br s, 1H, OH), 3.75 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz, $C\underline{H_2}OH$), 4.17 (dt, 1H, *J* = 3.2 Hz, 8.9 Hz, CHO), 4.33 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, CHOO), 5.08 (s, 2H, $CH_2=C$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **63a**):

δ (ppm) = 19.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 25.9 (CH_3), 33.0 (CH_2), 60.0 (CH_2OH), 87.0 (OCHOO), 102.8 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 118.4 ($\underline{C}H_2=C$), 138.7 ($CH_2=\underline{C}$).

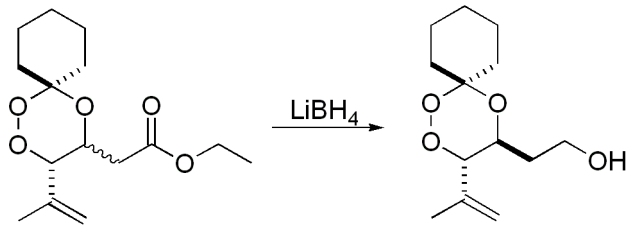
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **63b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, C$\underline{H_3}$), 1.97 (s, 3H, CH_3), 4.44 (m, 1H, CHO), 5.01 (s, 1H, CH_2=C).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3379 (s), 2945 (s), 1646 (w), 1441 (m), 1377 (s), 1258 (m), 1205 (s), 1165 (s), 1057 (m), 909 (m).

Synthese von 4-(Hydroxyethyl)-3-(prop-1-en-2-yl)-1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecan 64 (aeb2-049)



61 **64**

Nach AAV9 wurden 110 mg (0.34 mmol) Trioxan **61** mit 16 mg (0.7 mmol, 2.1 eq) $LiBH_4$ in 1.5 mL THF reduziert. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.33) lieferte das Produkts **64** als farbloses Öl.

Ausbeute: 60.5 mg, 0.25 mmol, 72%.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.47-1.72 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.79 (s, 3H, CH_3), 2.13 (m, 3H, C$\underline{H_2}CH_2OH$, CH_2), 2.41 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, CH_2), 3.82 (q, 2H, *J* = 5.4 Hz, $CH_2C\underline{H_2}OH$), 4.24 (dt, 1H, *J* = 3.6 Hz, 9.1 Hz, HCO), 4.38 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, CHOO), 5.12 (s, 2H, C=CH_2).

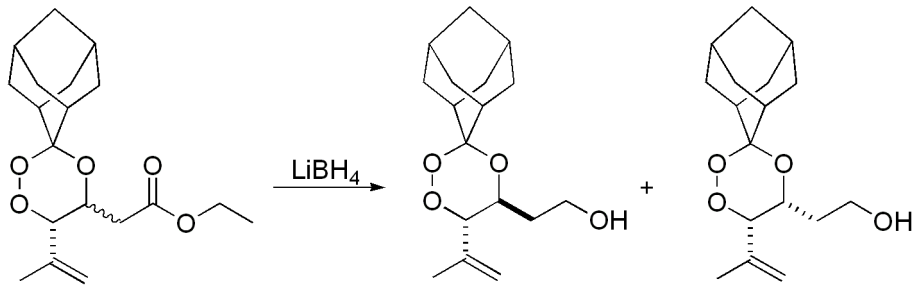
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 19.7 (CH_3), 22.3 (CH_2), 22.4 (CH_2), 25.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 33.0 ($\underline{C}H_2CH_2OH$), 34.8 (CH_2), 60.1 (CH_2OH), 69.0 (CHO), 87.1 (CHOO), 103.0 (OCOO), 118.2 (C=$\underline{C}H_2$), 138.8 ($\underline{C}$=CH_2).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2932 (s), 2857 (m), 1647 (w), 1448 (m), 1364 (w), 1271 (m), 1158 (m), 1056 (s), 1001 (m), 926 (s).

Synthese von 4-(Hydroxethyl)-3-(prop-1-en-2-yl)-spiro[1,2,4-trioxacyclohexan-3,2'-adamantan] 65a und 65b (aeb2-050)



62 **65a** **65b**

Nach AAV9 wurden 148 mg (0.44 mmol) Trioxan **62** mit 20 mg (0.92 mmol, 2.1 eq) $LiBH_4$ in 1.5 mL THF reduziert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.41) wurde ein Diastereoisomerengemisch (d.r. 85:15) von **65a** und **65b** als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 58 mg, 0.20 mmol, 45 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **65a**):

δ (ppm) = 1.52 -2.06 (m, 14 H, CH_2, CH), 1.76 (s, 3H, CH_3), 2.28 (m, 2H, CH_2), 2.95 (br s, 1H, CH), 3.81 (m, 2H, C$\underline{H_2}$OH), 4.20 (dt, 1H, *J* = 3.4 Hz, 9.2 Hz, HCO), 4.35 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, CHOO), 5.09 (s, 2H, C=C$\underline{H_2}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **65a**):

δ (ppm) = 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 19.4 (CH_3), 27.1 (CH), 29.9 (CH), 32.7 (CH_2), 33.3 (2 x CH_2), 33.4 (CH_2), 36.4 (CH), 37.1 ($\underline{C}H_2C$=O), 60.7 ($CH_3\underline{C}H_2$), 65.9 (CHO), 86.7 (CHOO), 105.2 (OCOO), 118.5 (C=$\underline{C}H_2$), 138.7 ($\underline{C}$=CH_2), 170.6 (C=O).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **65b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 2.88 (br s, 1H, CH), 4.48 (m, 1H, CHOO), 5.03 (s, 2H, C=CH_2).

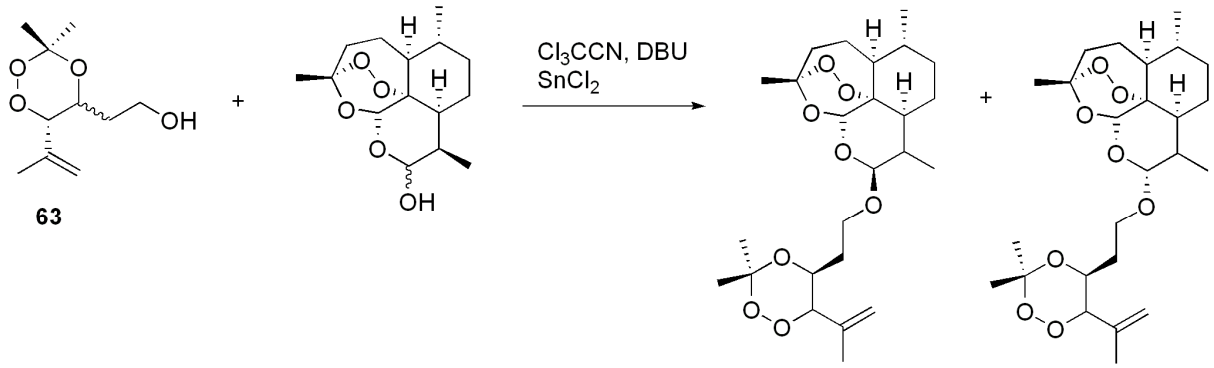
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3370 (s), 2904 (s), 2853 (s), 1647 (w), 1448 (m), 1378 (m), 1221 (m), 1107 (s), 1080 (s), 1022 (s), 923 (m).

MS (ESI, $C_{17}H_{26}O_4$):

m/z: 317.16 ($[M+Na]^+$).

Synthese von 10*β*- and 10*α*-(2-(3,3-Dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxa-5-yl) ethyloxy)dihydroartemisinin α-67a/b und β-67a/b (aeb2-058)



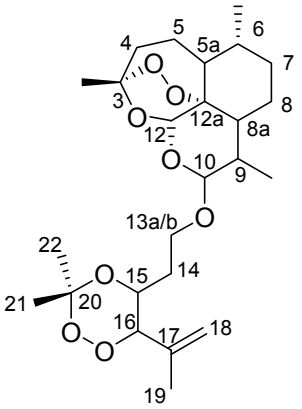
Nach AAV10 wurden 180 mg (0.9 mmol, 3 eq) Trioxan **63** und 95 mg (0.3 mmol) DHA mit 53 mg (0.33 mmol, 1.1 eq) Trichloroacetonitril, 2.5 mg (0.015 mmol, 0.5eq) DBU und 3.2 mg (0.015 mmol, 0.5 eq) $SnCl_2$ in 3 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.3) konnte das Produkt als Diastereoisomerengemisch (d.r. 42:10:42:6) von **α-67a/b** und **β-67a/b** in Form von farblosen Kristallen isoliert werden.

Ausbeute: 55 mg, 0.12 mmol, 39 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

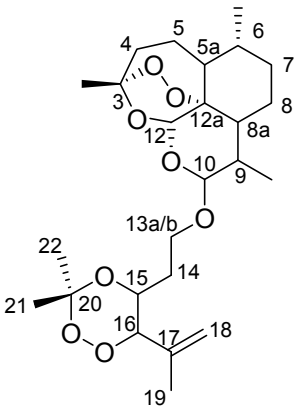
Position	δ (ppm)	
	β-(**67a/b**)	α-(67**a/b**)
H3-Me	1.41, s	
H4	1.98, m/2.34, m	
H5,8, 8a, 14, 7	1.45-2.05	
H5a	1.23, m	
H6	1.30, m	

H6-Me	0.89, d	
H9-Me	0.95, d	
H7	0.88, m	
H9	2.60, m	
H10	4.75, d	4.39 (4.40)
H12	5.35, s	(5.30) 5.31, s
H13a	3.42 (3.48), m	3.58, m
H13b	3.89/3.96, m	
H15	4.04/4.12	
H16	4.26, d	
H18	5.07, s	5.01, s
H19	1.74, s	
H21	1.32/1.33, s	
H22	1.60/1.62, s	



^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

Position	δ (ppm)	
	β-(**67a/b**)	α-(**67a/b**)
C3	102.8	102.7
C3-Me	25.9	26.0
C4	36.4	36.3
C5	24.5	
C5a	52.5	51.6/51.7
C6	(37.4) 37.6	37.3
C6-Me	19.3/19.4	19.3/19.4
C7	(34.2) 34.6	34.4
C8	24.7	
C8a	44.3/44.4	45.3
C9	30.8/30.9	
C9-Me	13.1	12.6/12.7
C10	101.8 (102.3)	99.8 (100.5)
C12	87.7/87.9	91.2
C12a	81.0	80.3
C13	63.7/63.9	64.5/64.9
C14	31.0	31.4
C15	66.6 (66.9)	66.3
C16	87.5	87.4/87.5
C17	118.4	118.5
C18	138.9	139.0
C19	20.4	20.3
C20	104.1	104.2
C21	26.2	
C22	20.5/20.6	



IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2941 (s), 1449 (m), 1375 (s), 1205 (m), 1172 (w), 1100 (s), 1026 (m), 875 (m).

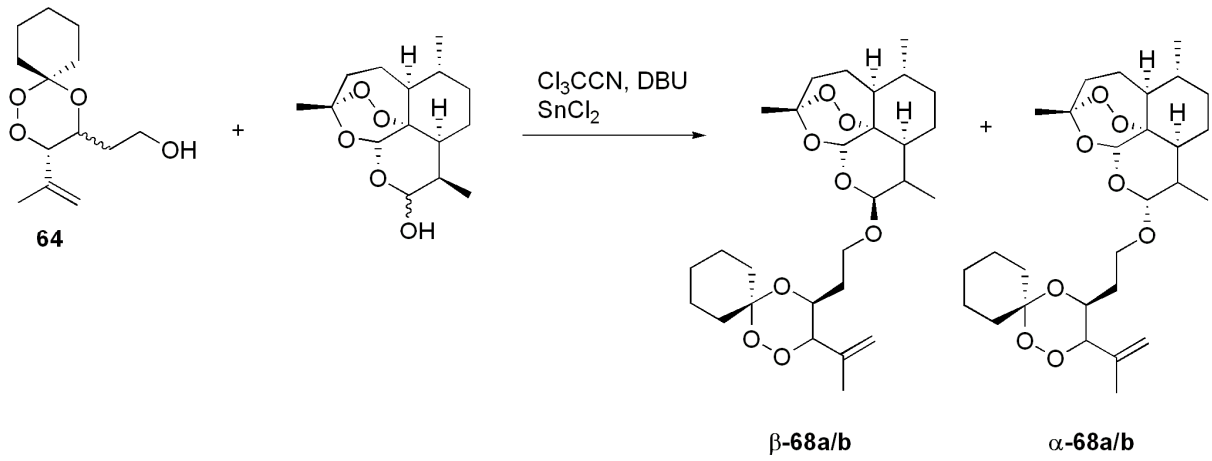
HRMS (ESI, $C_{25}H_{40}O_8$):

ber.: 491.2621 g/mol

gef.: 491.262 ± 0.0015.

Smp.: 107-109 °C.

Synthese von 10*β*- and 10*α*-(2-(3-(Prop-1-en-2-yl)-1,2,5-trioxaspiro[5.5]undecanyl-4-ethyloxy))dihydroartemisinin β-68a/b und α-68a/b (aeb2-062)



Nach AAV10 wurden 133 mg (0.55 mmol, 3 eq) Trioxan **64** und 52 mg (0.18 mmol) DHA mit 32 mg (0.2 mmol, 1.1 eq) Trichloroacetonitril, 1.7 mg (0.01 mmol, 0.05 eq) DBU und 1.7 mg (0.2 mmol, 0.05 eq) $SnCl_2$ in 3 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.25) konnte das Produkt als Diastereoisomerengemisch (d.r. 44:9:38:9) von **β-68a/b** und **α-68a/b** in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 46 mg, 0.09 mmol, 46 %.

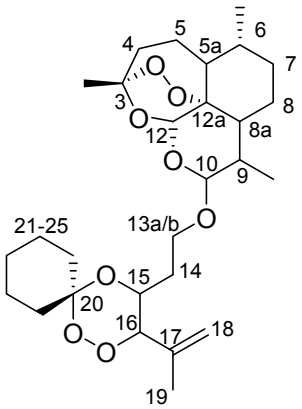
^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$):

Position	δ (ppm)	
	β-(**68a/b**)	α-(**68a/b**)
H3-Me	1.42/1.43, s	1.42, s
H4	2.08, m und 2.36, m	
H5,8, 8a, 14, 7	1.45-2.05	
H5a	1.23, m	
H6	1.30, m	

H6-Me/H9-Me, 7	0.80-0.96	
H9	2.63, m	
H10	4.78/4.80, d	4.41/4.42 d
H12	5.37/5.39, s	5.32/5.33, s
H13a	3.48/3.50, m	3.63, m
H13b	3.91/3.98, m	4.02, m
H15	4.10/4.15	4.20
H16	4.27, d	4.28, d
H18	5.08, s	5.07, s
H19	1.75, s	
H21-25	1.47-1.72	

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$):

Position	δ (ppm)	
	β-(**68a/b**)	α-(**68a/b**)
C3	103.0	102.9/103.0
C3-Me	26.2	26.0/26.2
C4	36.4	36.3
C5	24.5	
C5a	52.5/52.6	51.7
C6	37.5/37.6	37.4
C6-Me	19.5/19.6	19.7
7	35.0/35.1	
C8	24.7	
C8a	44.4	45.3
C9	30.8/30.9	
C9-Me	13.1	12.7
C10	101.8/102.3	99.7/100.5
C12	87.9	91.2
C12a	81.1	80.3/80.4
C13	63.9	64.4/64.9
C14	31.0	31.3
C15	65.6/66.1	65.5/66.5
C16	87.7	87.7
C17	118.3/118.4	118.2/118.5
C18	139.1	138.9/139.1
C19	20.4	20.3
C20	104.1	104.3
C21	22.3	
C22	22.6	
C23	25.6	25.7
C24	29.4/29.6	29.5
C25	34.4	



IR (Film):

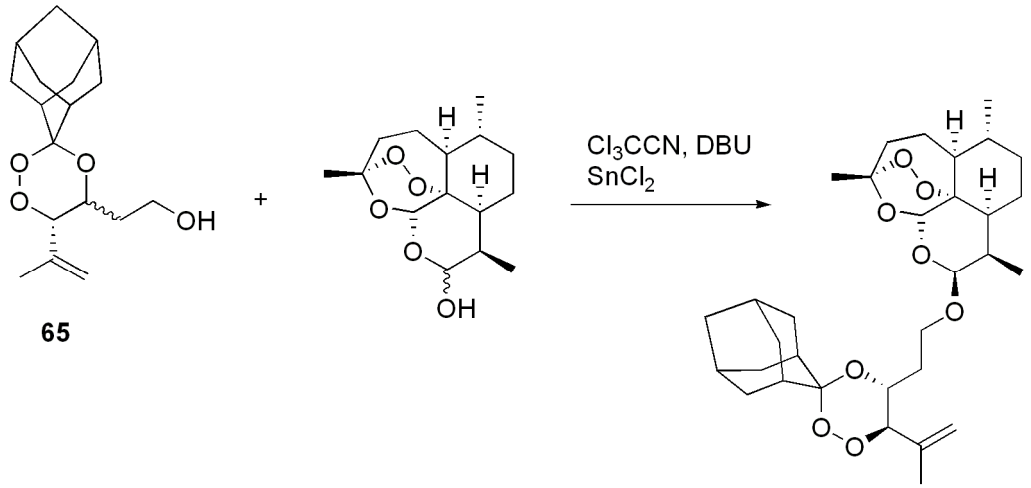
ν (cm^{-1}) = 2936 (s), 2860 (m), 1449 (m), 1373 (m), 1100 (s), 1026 (s), 876 (m).

HRMS (ESI, $C_{28}H_{44}O_8$):

ber.: 531.2934

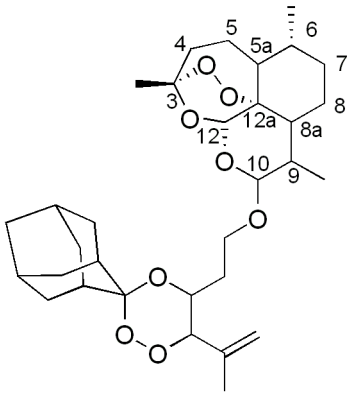
gef: 531.293 ± 0.0015.

Synthese von 10*β*-(2-(3-(Prop-1-en-2-yl)-spiro[1,2,4-trioxacyclohexan-3,2'-adamantan]-4-ethyloxy))dihydroartemisinin β-69 (aeb2-069)



Nach AAV10 wurden 220 mg (0.75 mmol, 3 eq) Trioxan **65** und 71 mg (0.25 mmol) DHA mit 1.9 mg (0.28 mmol, 1.1 eq) Trichloroacetonitril, 2.2 mg (0.013 mmol, 0.05eq) DBU und 2.4 mg (0.013 mmol, 0.05 eq) $SnCl_2$ in 1 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.32) lieferte ein Diastereoisomerengemisch des Produkts (59 mg, 0.11 mmol, 42 %). Durch Umkristallisation (CH_2Cl_2/Methanol 3:1) und manuelle Abtrennung konnte enantiomerenreines **β-69** in Form von farblosen Kristallen isoliert werden.

Ausbeute: 59 mg, 0.11 mmol, 42 %.



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.90 (m, 1H, CH_2, H7), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH_3, H9-Me), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH_3, H6-Me), 1.25 (m, 1H, CH, H5a) 1.31 (m, 1H, CH, H6), 1.43 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.47 – 2.04 (m, 21H, H5, H7, H8a, H8, 3 x CH-Ada, 5 x CH_2-Ada, C$\underline{H}_2CH_2O$), 2.09 (m, 1H, CH_2, H4), 2.37 (dt, 1H, *J* = 1.2 Hz, 6.9 Hz, CH_2, H4), 2.64 (m, 1H, CH, H9), 2.90 (s, H, CH-Ada), 3.58 (dt, 1H, *J* = 3.8 Hz, 10.0 Hz, OCH_2), 3.94 (m, 1H, OCH_2), 4.17 (dt, 1H, *J* = 1.3 Hz, 10.0 Hz, OCH), 4.29 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, OOCH), 4.83 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, CHO, H10), 5.10 (s, 2H, C=CH_2), 5.37 (s, 1H, CH, H12).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 13.1 (q, C9-Me), 19.5 (q, CH_3), 20.3 (q, C6-Me), 24.5 (t, C5), 24.7 (t, C8), 26.2 (q, C3-Me), 27.2 (d, 2 x CH-Ada), 29.8 (d, CH-Ada), 31.0 (d, C9), 31.6 (t, CH_2-Ada), 33.2 (t, $OCH_2\underline{C}H_2$), 33.2 (t, CH_2-Ada), 33.3 (t, CH_2-Ada), 33.6 (t, CH_2-Ada), 34.6 (t, C7), 36.4 (t, C4), 36.6 (t, CH_2-Ada), 37.1 (d, CH-Ada), 37.5 (d, C6), 44.4 (d, C8a), 52.5 (d, C5a), 63.9 (t, O$\underline{C}H_2CH_2$), 65.0 (d, O$\underline{C}HCH_2$), 81.0 (s, C12a), 87.5 (d, OO$\underline{C}$H), 87.9 (s, C12), 102.2 (d, C10), 104.1 (s, C3), 105.0 (s, OCOO), 118.4 (s, CH_2=$\underline{C}$), 139.1 (t, $\underline{C}H_2$=C).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2912 (s), 2854 (m), 1647 (s), 1449 (m), 1374 (m), 1106 (s), 1023 (s), 875(m).

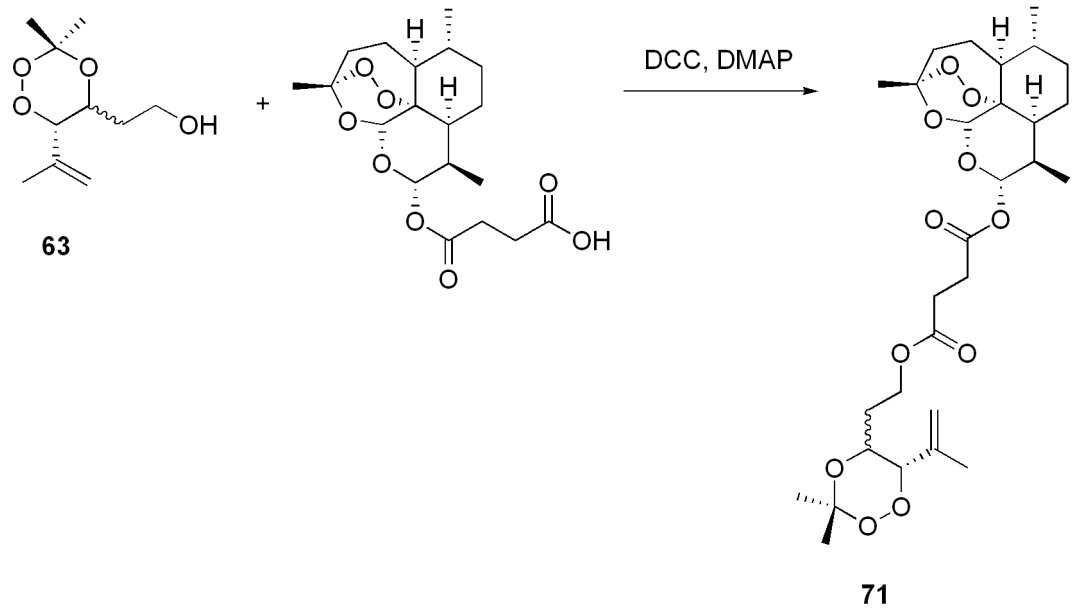
HRMS (ESI, $C_{32}H_{48}O_8$):

ber.: 583.3247 g/mol

gef.: 583.323 ± 0.0015.

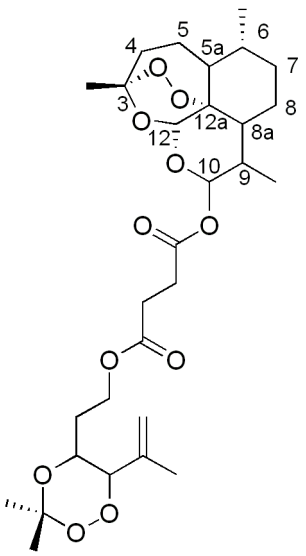
Smp.: 121-122 °C.

Synthese von 10*α*-Dihydroartemisinyl-(2-(3,3-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxa-5-yl)ethyloxy)-4-butandioat 71 (aeb2-096)



Nach AAV11 wurden 80 mg (0.4 mmol) Trioxan **63** und 154 mg (0.4 mmol) Artesunat mit 87 mg (0.42 mmol, 1.05 eq) DCC und 6 mg (0.05 mmol, 0.13 eq) DMAP in 7 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 2:3, r_f = 0.54) konnte ein Diastereoisomerengemisch des Produkt **71** in Form eines blass gelben, wachsartigen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 129 mg, 0.23 mmol, 57 %.



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.87 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH_3, H9-Me), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, CH_3, H6-Me), 1.04 (m, 1H, C7), 1.31 (m, 2H, H5a, H6) 1.36 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.45 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.66 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.40 – 1.94 (m, 8H, H5, H7, H8a, H8, $C\underline{H_2}CH_2O$), 2.05 (m, 1H, CH_2, H4), 2.40 (dt, 1H, *J* = 3.8 Hz, 13.7 Hz, CH_2, H4), 2.56-2.77 (m, 5H, CH, H9, $C(=O)C\underline{H_2}C\underline{H_2}C(=O)$), 4.07 (tt, 1H, *J* = 2.0 Hz, 9.3 Hz, OCH), 4.23 (m, 2H, $CH_2C\underline{H_2}O$), 4.31 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, OOCH), 5.13 (s, 2H, $C=CH_2$), 5.45 (s, 1H, CH, H12), 5.80 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, C10).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 12.1 (q, C9-Me), 19.5 (q, CH_3), 20.2 (q, C6-Me), 20.5 (q, $C(CH_3)_2$), 22.0 (t, CH_2, C5), 24.5 (t, $\underline{C}H_2CH_2O$), 25.9 (q, C3-Me), 26.0 (q, $C(CH_3)_2$), 28.8 (t, $C(=O)C\underline{H_2}CH_2$), 29.2 (t, $C(=O)CH_2C\underline{H_2}$), 30.1 (t, CH_2, C8), 31.8 (d, CH, C9), 34.1 (t, CH_2, C7), 36.2 (t, CH_2, C4), 37.3 (s, CH, C6), 45.2 (d, CH, C8a), 51.5 (d, CH, C5a), 60.9 (t, $O\underline{C}H_2CH_2$), 66.9 (d, $O\underline{C}HCH_2$), 81.1 (s, C12a), 87.2 (d, OOCH), 91.5 (d, CH C12), 92.2 (d, CH, C10), 102.9.0 (s, OCOO), 104.5 (s, C3), 118.6 (s, $CH_2=\underline{C}$), 138.7 (t, $\underline{C}H_2=C$), 171.1 (s, C=O), 172.1 (s, C=O).

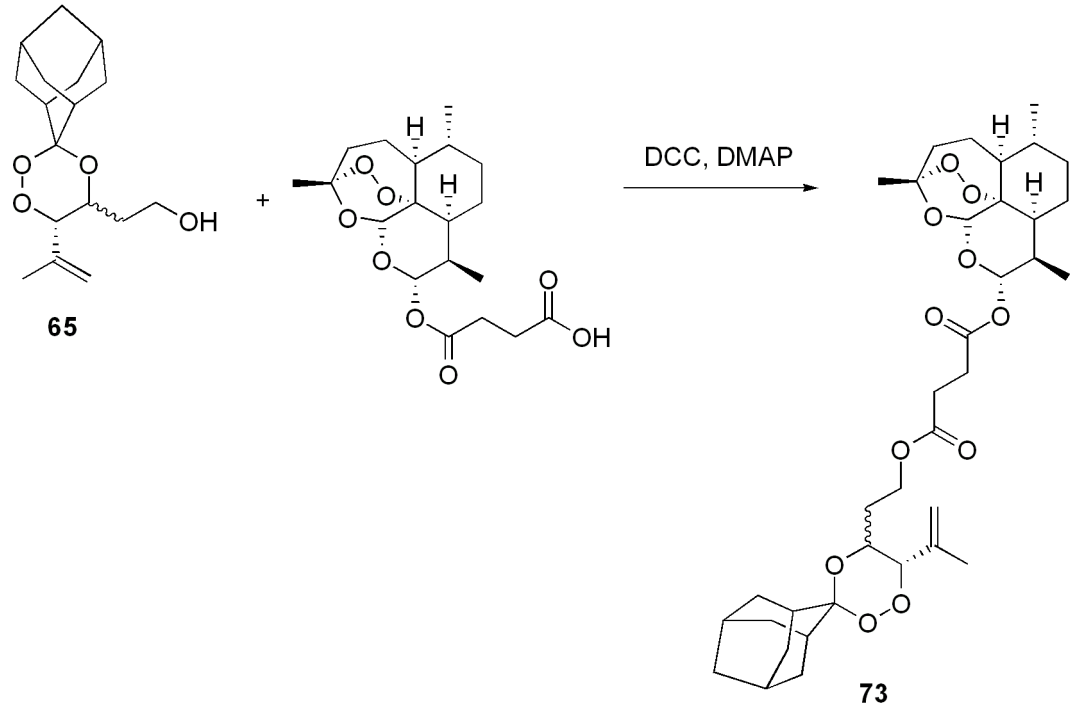
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2926 (s), 2866 (m), 1736 (s), 1452 (w), 1375 (m), 1157 (s), 1016 (s), 919 (w), 875 (m).

MS (ESI, $C_{29}H_{44}O_{11}$):

m/z: 591.24 ($[M+Na]^+$).

Synthese von 10*α*-Dihydroartemisinyl-2-(3-(prop-1-en-2-yl)-spiro[1,2,4-trioxacyclohexan -3,2'-adamantan]-4-ethyloxy)butandioat 73 (aeb2-113)

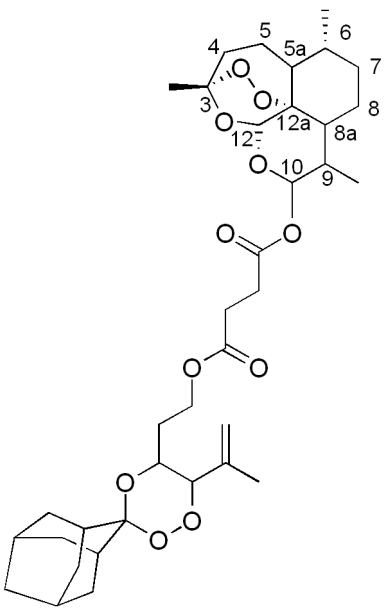


Nach AAV11 wurden 60 mg (0.2 mmol) Trioxan **65** und 72 mg (0.2 mmol) Artesunat mit 43 mg (0.21 mmol, 1.05 eq) DCC und 3 mg (0.025 mmol, 0.8 eq) DMAP in 4 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.36) konnte das Produkt als Diastereoisomerengemisch **73** in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 34 mg, 0.05 mmol, 26 %.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.84 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3, H9-Me), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H6-Me), 1.02 (m, 1H, CH_2, C7), 1.31 (m, 2H, CH, H5a, H6), 1.43 (s, 3H, H3-Me), 1.76 (s, 3H, CH_3), 1.40 – 1.94 (m, 21H, H5, H7, H8a, H8, 3 x CH-Ada, 5 x CH_2-Ada, $C\underline{H_2}CH_2O$), 2.04 (m, 1H, CH_2, H4), 2.37 (dt, 1H, *J* = 3.8 Hz, 13.8 Hz, CH_2, H4), 2.64-2.74 (m, 5H, CH, H9, $C(=O)C\underline{H_2}C\underline{H_2}C(=O)$), 2.92 (s, 1H, CH-Ada), 4.08 (tt, 1H, *J* = 2.7 Hz, 9.8 Hz, OCH), 4.25 (m, 2H, $CH_2C\underline{H_2}O$), 4.29 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, OOCH), 5.10 (s, 2H, $C=CH_2$), 5.43 (s, 1H, CH, H12), 5.78 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH, H10).



^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 12.0 (q, C9-Me), 19.7 (q, CH_3), 20.2 (q, C6-Me), 22.0 (t, CH_2, C5), 24.5 (t, $\underline{C}H_2CH_2O$), 25.9 (q, C3-Me), 27.0 (d, 2 x CH-Ada), 28.8 (t, $C(=O)C\underline{H_2}CH_2$), 28.9 (t, $C(=O)CH_2C\underline{H_2}$), 29.1 (d, CH-Ada), 30.0 (t, $\underline{C}H_2CH_2O$, C8), 31.8 (d, CH, C9), 32.8 (t, CH_2-Ada), 33.2 (t, CH_2-Ada), 33.3 (t, CH_2-Ada), 33.5 (t, CH_2-Ada), 34.0 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 36.5 (d, CH-Ada), 37.0 (t, CH_2-Ada), 37.2 (d, CH, C6), 45.2 (d, CH, C8a), 51.5 (d, CH, C5a), 60.9 (t, $O\underline{C}H_2CH_2$), 65.3 (d, $O\underline{C}HCH_2$), 81.0 (s, C12a), 87.3 (d, OOCH), 91.5 (d, CH, C12), 92.1 (d, CH, C10), 104.5 (s, C3), 105.0 (s, OCOO), 118.5 (s, $CH_2=\underline{C}$), 138.7 (t, $\underline{C}H_2=C$), 171.0 (s, C=O), 172.0 (s, C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2921 (s), 2853 (m), 2358 (w), 1738 (s), 1451 (w), 1375 (m), 1156 (m), 1017 (s), 925 (w), 876 (w).

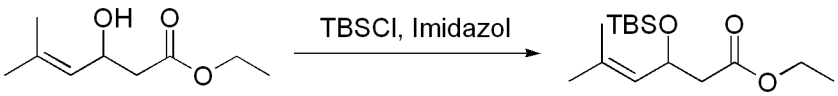
HRMS (ESI, $C_{36}H_{52}O_{11}$):

ber.: 683.34 g/mol

gef.: 683.341 ± 0.0015.

5.4.2 Lineare Synthese von monocyclische Addukte

Synthese von Ethyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhex-4-enoat 78 (aeb2-018)



58 **78**

Eine Lösung von 3.2 g (47.5 mmol, 3.4 eq) Imidazol in 30 mL Dichlormethan wurde zu 2.6 g (17.1 mmol, 1.2 eq) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in 10 mL Dichlormethan gegeben. Zu der weißen Suspension wurde anschließend 2.3 g (14 mmol) β-Hydroxyester **58** in 15 mL Dichlormethan zugetropft. Die Suspension wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten $NaHCO_3$-Lösung (20 mL) gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und zweimal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 20:1, r_f = 0.49) konnte das Produkt **78** als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 3.8 g, 13.3 mmol, 95 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.03 (s, 3H, $SiCH_3$), -0.02 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.08 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.63 (s. 3H, CH_3), 1.64 (s. 3H, CH_3), 2.37 (m, 2H, CH_2), 4.06 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $CH_3C\underline{H_2}$), 4.75 (m, 1H, CHO), 5.07 (d, 1H, *J* = 9 Hz, C=CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.2 (q, $Si(CH_3)_2$), -4.4 (q, $Si(CH_3)_2$), 14.1 (q, $\underline{C}H_3CH_2$), 17.9 (q, CH_3), 18.1 (s, $Si\underline{C}(CH_3)_3$), 25.5 (q, CH_3), 25.6 (q, $SiC(\underline{C}H_3)_3$), 43.9 (t, $\underline{C}H_2CH_2OH$), 60.1 (t, $CH_3C\underline{H_2}O$), 66.9 (d, HCOSi), 127.8 (d, C=$\underline{C}$H), 132.3 (s, $\underline{C}$=CH), 171.1 (s, C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2928 (s), 2855 (m), 1733 (s), 1677 (w), 1471 (m), 1076 (s).

MS (EI, 20 eV):

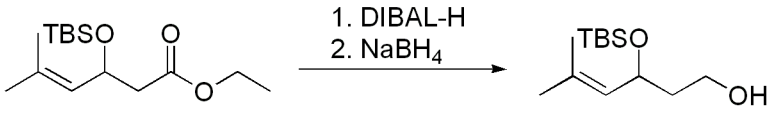
m/z (%) 271 (2, M^+–CH_3), 229 (100, M^+-$C(CH_3)_3$), 199 (10), 159 (22), 145 (50).

HRMS (EI, 20 eV, $C_{15}H_{30}O_3Si$):

Calcd.: 271.1729 g/mol

Found: 271.173 ± 0.0015.

Synthese von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhex-4-en-1-ol 79 (aeb2-124)



78 **79**

Eine Lösung von 700 mg (2.5 mmol) Ester **78** wurde in 7 mL Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dann wurden 10 mL DIBAL-H (1M-Lösung in Hexan, 10 mmol, 4 eq) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 12 mL Methanol beendet. Eine gesättigte Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (125 mL) wurde zugefügt und das Gemisch für 16 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 50 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde anschließend in 10 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden portionsweise 50 mg (1.25 mmol, 0.5 eq) $NaBH_4$ zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 25 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 5:1, r_f = 0.30) konnte der Alkohol **79** als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 370 mg, 1.5 mmol, 61 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.02 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.05 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.87 (s, 9H, $SiC(\underline{CH_3})_3$), 1.14 (m, 2H, CH_2), 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 2.71 (br s, 1H, OH), 3.72 (m, 2H, $C\underline{H_2}OH$), 4.60 (m, 1H, CHOSi), 5.20 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, C=CH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.0 (q, $Si(CH_3)_2$), -4.1 (q, $Si(CH_3)_2$), 18.0 (s, $SiC(CH_3)_3$), 18.1 (q, CH_3), 25.7 (q, CH_3), 25.8 (q, $SiC(CH_3)_3$), 39.7 (t, CH_2CH_2OH), 60.9 (t, CH_2OH), 70.1 (d, HCOSi), 128.4 (d, C=CH), 131.7 (s, C=CH).

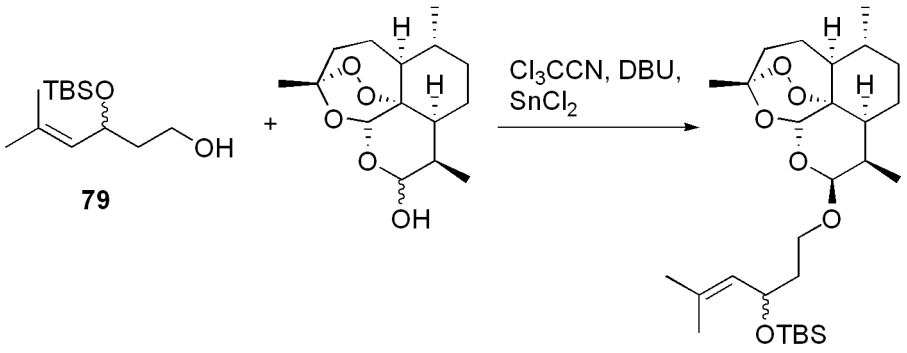
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3372 (s), 2926 (s), 2853 (m), 1675 (w), 1471 (s), 1248 (s), 1047 (s), 833 (s), 733 (m).

MS (EI, 20 eV):

m/z (%): 244 (11, M^+–C_2H_5OH), 159 (29), 131 (57), 75 (100).

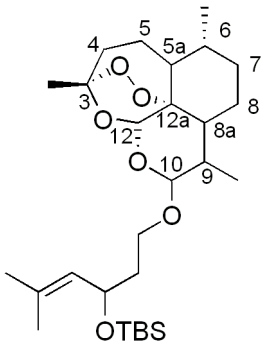
Syntheses von 10*β*-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methylhex-4-en-1-oxy)dihydro artemisinin β-80a/b (aeb2-093)



β-80a/b

Nach AAV10 wurden 440 mg (1.8 mmol, 3 eq) Alkohol **79** und 190 mg (0.6 mmol) DHA mit 106 mg (0.66 mmol, 1.1 eq) Trichloroacetonitril, 5 mg (0.03 mmol, 0.05 eq) DBU und 6.4 mg (0.03 mmol, 0.05 eq) $SnCl_2$ in 6 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 5:1, r_f = 0.42) konnte das Produkt als Diastereoisomerengemisch **β-80a/b** (d.r. 1:1) in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 120 mg, 0.29 mmol, 38 %.



^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.03 (s, 3H, $SiCH_3$), -0.02 (s, 3H, $SiCH_3$), 0.08 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.85 (m, 16H, H7, H9-Me, H6-Me, $SiC(CH_3)_3$), 1.25 (m, 4H, CH_3, H5a) 1.31 (m, 1H, CH, H6), 1.41 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.47 – 2.04 (m, 10H, H5, H7, H8a, H8, $C\underline{H}_2CH_2O$), 2.09 (m, 1H, CH_2, H4), 2.36 (m, 1H, CH_2, H4), 2.62 (m, 1H, CH, H9), 3.34/ 3.48 (m, 1H, OCH_2), 3.79/ 3.88 (m, 1H, OCH_2), 4.48 (m, 1H, OCH), 4.74/ 4.78 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H10), 5.09 (m, 1H, $C\underline{H}=C(CH_3)_2$), 5.53 (s, 1H, CH, H12).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -4.3 (q, $Si(CH_3)_2$), -4.2 (q, $Si(CH_3)_2$), 13.0 (q, C9-Me), 18.0 (s, $Si\underline{C}(CH_3)_3$), 17.8/ 18.1 (q, CH_3), 20.2 (q, C6-Me), 24.3 (t, CH_2, C5), 24.4/ 24.6 (t, CH_2, C8), 25.7/ 25.8 (q, $SiC(\underline{C}H_3)_3$), 25.7/ 25.8 (q, CH_3), 26.0 (q, C3-Me), 30.8 (d, CH, C9), 34.0/ 34.6 (t, CH_2, C7), 36.1/ 36.3 (t, CH_2, C4), 37.3 (d, CH, C6), 38.6/ 38.8 (t, $\underline{C}H_2CH_2O$), 44.3/ 44.4 (d, CH, C8a), 51.3 (d, CH, C5a), 64.5/ 64.8 (t, $O\underline{C}H_2CH_2$), 66.5/ 66.7 (d, $CH_2\underline{C}OSi$), 80.9 (s, C12a), 87.7 (d, CH, C12), 101.5/ 101.8 (d, CH, C10), 103.8/ 104.3 (s, C3), 129.0/ 129.3 (d, $C=\underline{C}H$), 131.0/ 131.4 (s, $\underline{C}=CH$).

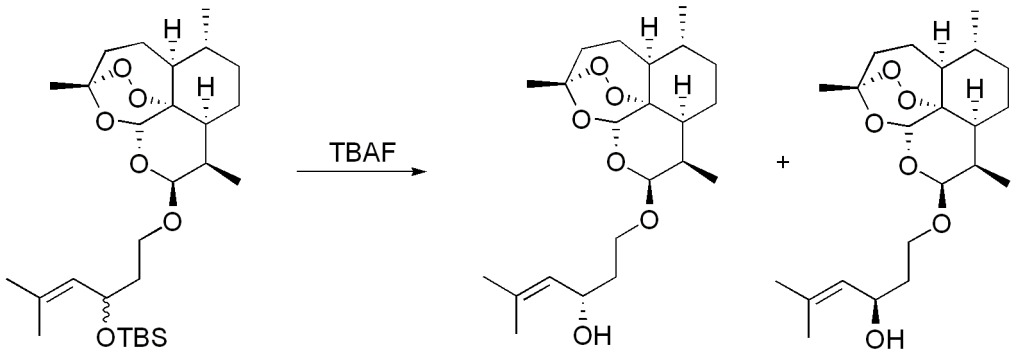
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2923 (s), 2870 (m), 1684 (w), 1454 (m), 1249 (m), 1100 (s), 1026 (s), 938 (m), 831 (s), 774 (s).

MS (ESI, $C_{28}H_{50}O_6Si$):

m/z: 532.1 ($[M+Na]^+$).

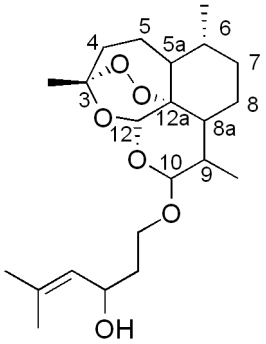
Synthese von 10*β*-(5-Methylhex-4-en-3-ol-1-oxy)-dihydroartemisinin β-75b (aeb2-097)



β-80a/b **β-75a** **β-75b**

Zu einer Lösung von 210 mg (0.41 mmol) Addukt **β-80a/b** in 1 mL THF wurde TBAF (1M-Lösung in THF, 1.2 mL, 1.2 mmol, 3 eq) bei 0 °C zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.27) lieferte ein Diastereoisomerengemisch des Produktes **β-75a/b** (178 mg, 0.20 mmol, 48 %). Weiteres Eluieren lieferte enantiomerenreinen Alkohol **β-75b** als ein farbloses Öl.

Ausbeute: 50 mg, 0.12 mmol, 31 % (**β-75b**).



^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.88 (m, 1H, CH_2, H7), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3, H9-Me), 0.95 (d, 3H, *J* = 6 Hz, CH_3, H6-Me), 1.25 (m, 1H, CH, H5a) 1.31 (m, 1H, CH, H6), 1.43 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.47 – 2.04 (m, 10H, H5, H7, H8a, H8, C$\underline{H}_2$$CH_2O$), 2.09 (m, 1H, CH_2, H4), 2.37 (dt, 1H, *J* = 1.2 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.64 (m, 1H, CH, H9), 3.45 (m, 1H, OCH_2), 4.06 (m, 1H, OCH_2), 4.52 (m, 1H,

OCH), 4.79 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H10), 5.19 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, C<u>H</u>=C(CH_3)$_2$), 5.42 (s, 1H, CH, H12).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 13.0 (C9-Me), 18.1 (CH_3), 20.3 (C6-Me), 24.5 (C5), 24.7 (C8), 25.7 (CH_3), 26.2 (C3-Me), 30.8 (C9), 34.6 (C7), 36.4 (C4), 37.3 (C6), 37.4 (<u>C</u>H_2CH_2O), 44.3 (C8a), 52.5 (C5a), 65.9/66.2 (O<u>C</u>H_2CH_2), 66.8/67.3 (CH_2<u>C</u>O), 81.0 (C12a), 87.9 (C12), 101.9/102.2 (C10), 104.1 (C3), 127.5 (C=<u>C</u>H), 135.1 (<u>C</u>=CH).

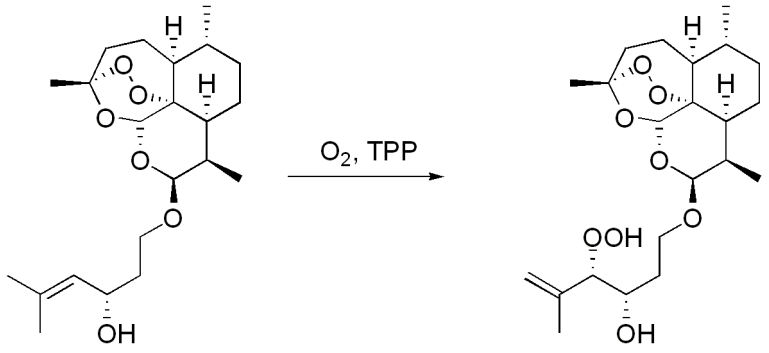
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 3502 (s), 2921 (s), 2870 (m), 1738 (s), 1448 (m), 1374 (m), 1025 (s).

MS (ESI, $C_{22}H_{36}O_6$):

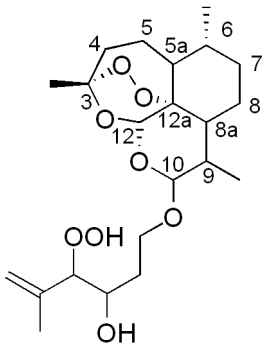
m/z : 419.18 ($[M+Na]^+$).

Synthese von 10*β*-(4-Hydroperoxy-5-methylhex-5-en-3-ol-1-oxy)dihydroartemisinin β-74b (aeb2-125)



β-**75b** β-**74b**

Nach AAV6a wurden 60 mg (0.15 mmol) Addukt **β-75b** und 1 mg TPP in 7 mL CH_2Cl_2 bei RT mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe belichtet. Nach 2 h konnte bei der DC-Kontrolle (CH/Et_2O 1:1, r_f = 0.15) kein Substrat mehr nachgewiesen werden. Das Produkt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels als Diastereoisomerengemisch **β-75b** (d.r. 83:17) isoliert. Der Umsatz der Reaktion betrug 100 %.



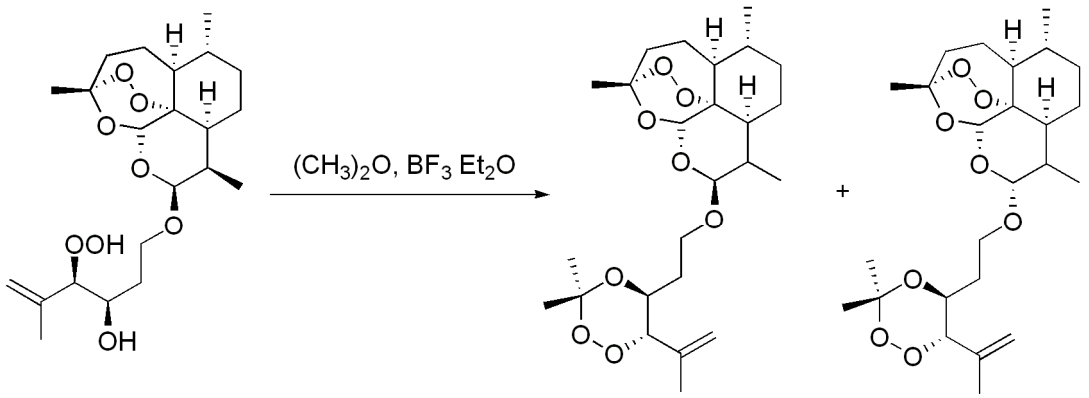
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.87 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH_3, H9-Me), 0.91 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H7, H6-Me), 1.25 (m, 1H, CH, H5a) 1.31 (m, 1H, CH, H6), 1.42 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.47 – 2.04 (m, 10H, H5, H7, H8a, H8, C$\underline{H_2}CH_2O$), 2.09 (m, 1H, CH_2, H4), 2.37 (dt, 1H, *J* = 1.2 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.64 (m, 1H, CH, H9), 3.03 (br s, 1H, OH), 3.51 (m, 1H, OCH_2), 3.89 (m, 1H, C$\underline{H}$OH), 4.11 (m, 1H, OCH_2), 4.23 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, C$\underline{H}$OOH), 4.79 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, H10), 5.08 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, C=C$\underline{H_2}$), 5.39 (s, 1H, CH, H12).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 13.0 (q, C9-Me), 18.4 (q, CH_3), 20.3 (q, C6-Me), 24.5 (t, CH_2, C5), 24.6 (t, CH_2, C8), 26.1 (q, C3-Me), 30.7 (d, CH, C9), 32.6 (t, $\underline{C}H_2CH_2O$), 34.6 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 37.5 (d, CH, C6), 44.3 (d, CH, C8a), 52.5 (d, CH, C5a), 65.6 (t, O$\underline{C}H_2CH_2$), 69.8 (d, $CH_2\underline{C}O$), 81.0 (s, C12a), 87.8 (d, CH, C12), 92.9 (d, $\underline{C}$HOOH), 101.9 (d, CH, C10), 104.2 (s, C3), 116.6 (t, C=$\underline{C}H_2$), 141.0 (s, $\underline{C}$=CH_2).

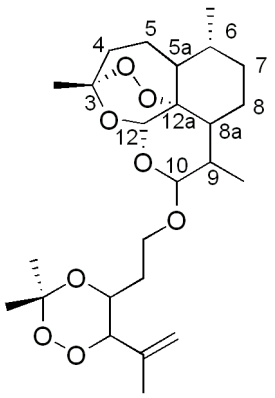
Synthese von 10*β*- and 10*α*-(2-(3,3-Dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,4-trioxan-5-yl) ethyloxy)dihydroartemisinin β-52b und α-52b (aeb2-126)



β-**74b** β-**52b** α-**52b**

Nach AAV x wurden 51 mg (0.12 mmol) Hydroperoxid **β-74b** und 0.06 mL (0.75 mmol, 6.25 eq) Aceton mit katalytischen Mengen $BF_3 \cdot Et_2O$ in 5 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.25) lieferte das Trioxan als Diastereoisomerengemisch aus **β-52b** und **α-52b** (d.r. 75:15) in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 12 mg, 0.026 mmol, 22 %.



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, **β-52b**):

δ (ppm) = 0.88 (m, 1H, H7), 0.89 (d, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH_3, H9-Me), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H6-Me), 1.24 (m, 1H, CH, H5a) 1.31 (m, 1H, CH, H6), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.64 (s, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.47 – 2.04 (m, 10H, H5, H7, H8a, H8, C$\underline{H}_2CH_2O$), 2.09 (m, 1H, CH_2, H4), 2.37 (m, 1H, CH_2, H4), 2.64 (m, 1H, CH, H9), 3.44 (m, 1H, OCH_2), 3.99 (m, 1H, CHO), 4.09 (dt, 1H, *J* = 2.3 Hz,

9.7 Hz, OCH_2), 4.28 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, CHOO), 4.78 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H10), 5.10 (s, 2H, C=C$\underline{H_2}$), 5.38 (s, 1H, CH, H12).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, **β-52b**):

δ (ppm) = 13.1 (q, C9-Me), 19.5 (q, CH_3), 20.3 (q, CH_3), 20.5 (q, C6-Me), 24.6 (t, CH_2, C5), 24.7 (t, CH_2, C8), 25.9 (q, C3-Me), 26.2 (q, CH_3), 30.8 (d, CH, C9), 31.0 (t, $OCH_2\underline{C}H_2$), 34.6 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 37.6 (d, CH, C6), 44.4 (d, CH, C8a), 52.6 (d, CH, C5a), 63.8 (t, $O\underline{C}H_2CH_2$), 67.0 (d, $O\underline{C}HCH_2$), 81.1 (s, C12a), 87.5 (d, OOCH), 87.9 (d, CH, C12), 101.8 (d, CH, C10), 102.8 (s, C3), 104.1 (s, OCOO), 118.4 (s, CH_2=$\underline{C}$), 138.9 (t, $\underline{C}H_2$=C).

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, **α-52b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.63 (s, 3H, CH_3), 3.50 (m, 1H, OCH_2), 4.43 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H10), 5.33 (s, 1H, CH, H12).

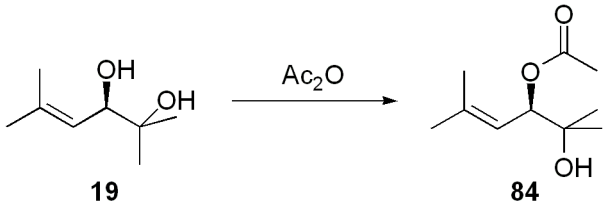
^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, **α-52b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 12.6 (q, C9-Me), 19.4 (q, CH_3), 20.3 (q, C6-Me), 24.7 (t, CH_2, C8), 26.1 (q, C3-Me), 34.3 (t, CH_2, C7), 37.4 (d, CH, C6), 45.4 (d, CH, C8a), 51.7 (d, CH, C5a), 64.4 (t, $O\underline{C}H_2CH_2$), 67.0 (d, $O\underline{C}HCH_2$), 81.1 (s, C12a), 91.3 (d, CH, C12), 99.2 (d, CH, C10).

Smp.: 110 °C.

5.4.3 Enantioselektive Adduktsynthese

Synthese von (*R*)-2-Hydroxy-2,5-diemthylhex-4-en-3-yl-acetat 84 (aeb2-076)



19 **84**

288 mg (2mmol) 1,2-Diol **19** wurden in 0.29 g (2.8 mmol, 1.4 eq) Essigsäureanhydrid gelöst, mit katalytischen Mengen Pyridin versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Eis/HCl gegeben und mit Diethylether (20 mL) extrahiert. Die

organische Phase wurde mit 2%-iger NaOH-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.70) lieferte das geschützte Diol **84** als blass gelbes Öl.

Ausbeute: 270 mg, 1.45 mmol, 73 %.

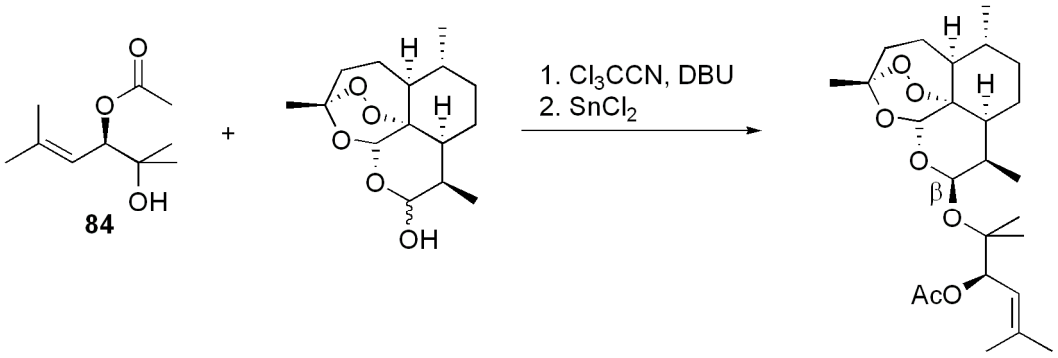
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.17 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.05 (s, 3H, C(=O)CH_3), 5.16 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, C=CH), 5.33 (d, H, *J* = 9.6 Hz, CHO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 18.6 (q, CH_3), 21.2 (q, CH_3), 24.5 (q, CH_3), 26.0 (q, CH_3), 26.2 (q, CH_3), 72.5 (s, $\underline{C}(CH_3)_2$), 77.4 (d, CHO), 119.6 (d, C=$\underline{C}$H), 139.6 (s, $\underline{C}$=CH), 170.4 (s, C=O).

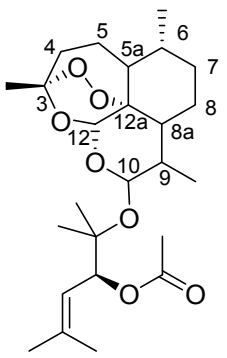
Synthese von 10*β*-((*R*)-2,5-dimthylhex-4-en-3-yl-acetat-2-isoprpoxy)-dihydroartemisinin β-85 (aeb2-078)



β-**85**

Nach AAV10 wurden 540 mg (3 mmol, 3 eq) **84** und 284 mg (1 mmol) DHA mit 8.3 µL (0.05 mmol, 0.05 eq) DBU, 0.13 mL (1.1 mmol 1.1 eq) Trichloroacetonitril und 10.7 mg (0.05 mmol, 0.05 eq) $SnCl_2$ in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.21) lieferte das Addukt **β-85** in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 78 mg, 0.17 mmol, 17 %.



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.83 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3, H9-Me), 0.87 (m, 1H, H7), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, H6-Me), 1.24 (m, 1H, CH, H5a) 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.31 (m, 1H, CH, H6), 1.41 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.64 (s, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.47 – 2.04 (m, 10H, H5, H7, H8a, H8, C$\underline{H_2}CH_2O$), 2.01 (s, 3H, C(=O)CH_3), 2.09 (m, 1H, CH_2, H4), 2.36 (dt, 1H, *J* = 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.60 (m, 1H, CH, H9), 5.13 (d, 1H, *J* = 3 Hz, H11), 5.15 (m, 1H, C=CH), 5.40 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, CHO), 5.45 (s, 1H, H12).

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 13.4 (q, C9-Me), 18.7 (q, CH_3), 19.5 (q, CH_3), 20.4 (q, C6-Me), 21.3 (q, CH_3), 21.8 (q, CH_3), 23.0 (q, CH_3), 24.4 (t, CH_2, C5), 24.7 (t, CH_2, C8), 26.1 (q, C3-Me), 26.2 (q, CH_3), 31.3 (d, CH, C9), 34.8 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 37.6 (d, CH, C6), 44.5 (d, CH, C8a), 52.5 (d, CH, C5a), 76.3 (d, CH, CHO), 78.0 (s, $\underline{C}(CH_3)_2$), 81.2 (s, C12a), 87.8 (d, CH, C12), 96.0 (d, CH, C10), 103.9 (s, C3), 120.1 (d, C=$\underline{C}$H), 138.9 (t, $\underline{C}H_2$=C), 170.1 (s, C=O).

IR (Film):

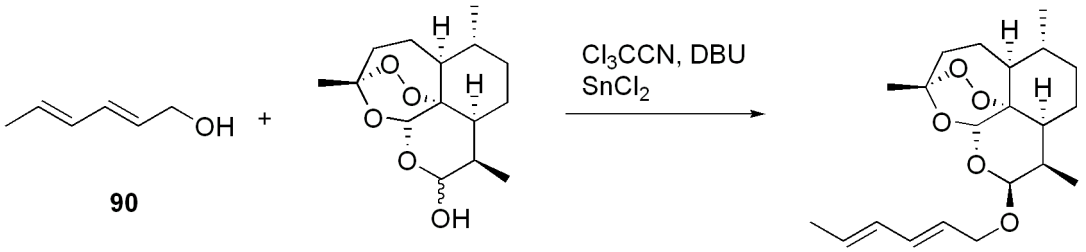
ν (cm^{-1}) = 2919 (s), 2872 (m), 1731 (s), 1454 (m), 1371 (m), 1240 (s), 1094 (m), 989 (s), 875 (m).

MS (ESI, $C_{25}H_{40}O_7$):

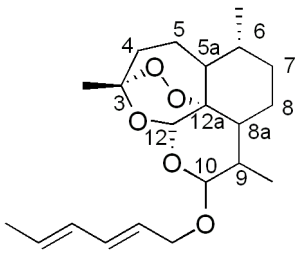
m/z: 475.20 ($[M+Na]^+$).

5.4.4 Synthese von Endoperoxid-Addukte

Synthese von 10*β*-((2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dien-1-methoxy)dihydroartemisinin 91 (aeb2-117)



Nach AAV10 wurden 294 mg (3 mmol, 3 eq) Butandienol **90** und 284 mg (1 mmol) DHA mit 0.12 mL (1.1 mmol, 1.1 eq) Trichloroacetonitril, 7.5 µL (0.05 mmol, 0.05 eq) DBU und 9.6 mg (0.05 mmol, 0.05 eq) $SnCl_2$ in 9 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.4) lieferte das Addukt **91** in Form eines farblosen Öls.



Ausbeute: 230 mg, 0.63 mmol, 63 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.85 (m, 1H, CH_2, H7), 0.90 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3, H9-Me), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH_3, H6-Me), 1.25 (m, 2 x CH, H5a, H6), 1.43 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.47 (m, 1H, CH, H8a), 1.51 (m, 1H, CH_2, H5), 1.62 (m, 2H, CH_2, H7), 1.75 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, =CHC$\underline{H}_3$), 1.70-1.91 (m, 3H, 2 x CH_2, H5, H8), 2.03 (m, 1H, CH_2, H4), 2.36 (dt, 1H, *J* = 13.7 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.61 (m, 1H, CH, H9), 3.46 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, 3.6 Hz, OCH_2), 4.00 (m, 1H, OCH_2), 4.31 (m, 1H, OCH_2), 4.82 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, CH, H10), 5.40 (s, 1H, CH, H12), 5.63 (m, 2H, $CH_3C\underline{H}$=, CH_3CH=C$\underline{H}$), 6.12 (m, 2H,$OCH_2C\underline{H}$=, OCH_2CH=C$\underline{H}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

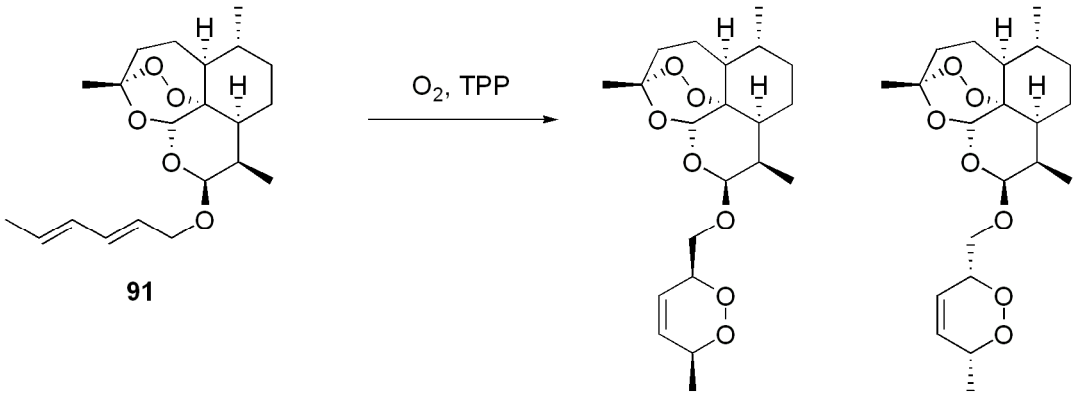
δ (ppm) = 13.0 (q, C9-Me), 18.1 (q, CH_3), 20.3 (q, C6-Me), 24.5 (t, CH_2, C5), 24.7 (t, CH_2, C8), 26.2 (q, C3-Me), 30.9 (d, CH, C9), 34.6 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 37.4 (d, CH, C6), 44.4 (d, CH, C8a), 52.6 (d, CH, C5a), 68.2 (t, O<u>C</u>H_2), 81.1 (s, C12a), 87.9 (d, CH, C12), 101.0 (d, CH, C10), 104.0 (s, C3), 126.6 (d, OCH_2CH=<u>C</u>H), 129.7 (d, CH_3<u>C</u>H=), 130.8 (d, CH_3CH=<u>C</u>H), 132.5 (d, OCH_2<u>C</u>H=).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2925 (s), 2866 (m), 1447 (m), 1375 (m), 1100 (m), 1024 (s), 874 (m), 824 (w).

$[\alpha_D]^{20}$ = 111 °C (*c* = 0.35 in $CHCl_3$).

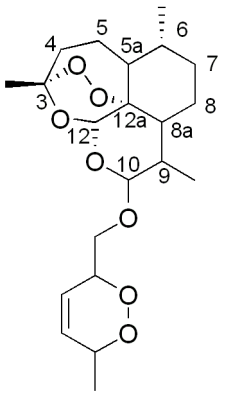
Synthese von 10*β*-(6-Methyl-3,6-dihydro-1,2-dioxin-3-yl)methoxy)dihydroartemisinin 88a und 88b (aeb2-123)



91 **88a** **88b**

Nach AAV6a wurden 230 mg (0.6 mmol) Addukt **91** mit 2 mg TPP in 30 mL CCl_4 mit einer Quecksilberhochdrucklampe bei 10 °C belichtet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (PE/Et_2O 2:1, r_f = 0.43). Das Endoperoxid **88a/b** konnte als Diastereoisomerenmischung (d.r. 48:52) in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 98 mg, 0.25 mmol, 41 %.



^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **88a**):

δ (ppm) = 0.85 (m, 1H, CH_2, H7), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3, H9-Me), 0.93 (d, 3H, CH_3, *J* = 6.0 Hz, H6-Me), 1.18 (d, 3H, *J* = 5.1 Hz, CH_3), 1.22-1.36 (m, 2H, 2 x CH, H5a, H6), 1.41 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.45 (m, 1H, CH, H8a), 1.50 (m, 1H, CH_2, H5), 1.60 (m, 2H, CH_2, H7), 1.70-1.91 (m, 3H, 2 x CH_2, H5, H8), 2.03 (m, 1H, CH_2, H4), 2.34 (dt, 1H, *J* = 13.7 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.61 (m, 1H, CH, H9), 3.46 (dd, 1H, *J* = 10.9 Hz, 3.6 Hz, OCH_2), 4.09 (dd, 1H, *J* = 11.0 Hz, 3.5 Hz, OCH_2), 4.53 (m, 1H, $OCH_2C\underline{H}$), 4.70 (m, 1H, $C\underline{H}CH_3$), 4.78 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H10), 5.44 (s, 1H, CH, H12), 5.82 (m, 1H, OCH2CHC$\underline{H}$=), 5.91 (m,1H, $CH_3CHC\underline{H}$=).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **88a**):

δ (ppm) = 12.9 (q, C9-Me), 17.6 (q, CH_3), 20.3 (q, C6-Me), 24.3 (t, CH_2, C5), 24.6 (t, CH_2 C8), 26.1 (q, C3-Me), 30.8 (d, CH, C9), 34.6 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 37.4 (d, CH, C6), 44.4 (d, CH, C8a), 52.5 (d, CH, C5a), 67.7 (t, OCH_2), 74.2 (d, $CH_3\underline{C}HCH$=), 77.5 (d, $OCH_2\underline{C}HCH$=), 81.0 (s, C12a), 87.9 (d, CH, C12), 101.6 (d, CH, C10), 104.0 (s, C3), 123.8 (d, $CH_2\underline{C}H$=), 131.0 (d, $CH_3CH\underline{C}H$=).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **88b**):

δ (ppm) = 0.85 (m, 2H, CH_2, H7), 0.91 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3, H9-Me), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H6-Me), 1.18 (d, 3H, *J* = 5.1 Hz, CH_3), 1.22-1.36 (m, 2H, 2 x CH, H5a, H6), 1.41 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.45 (m, 1H, CH, H8a), 1.50 (m, 1H, CH_2, H5), 1.60 (m, 2H, CH_2, H7), 1.70-1.91 (m, 3H, 2 x CH_2, H5, H8), 2.03 (m, 1H, CH_2, H4), 2.34 (dt, 1H, *J* = 13.7 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.61 (m, 1H, CH, H9), 3.79 (m, 2H, OCH_2), 4.53 (m, 1H, $OCH_2C\underline{H}$), 4.70 (m, 1H, $C\underline{H}CH_3$), 4.78 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H10), 5.44 (s, 1H, CH, H12), 5.82 (m, 1H, $OCH_2CHC\underline{H}$=), 5.91 (m, 1H, $CH_3CHC\underline{H}$=).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **88b**):

δ (ppm) = 12.9 (q, C9-Me), 17.7 (q, CH_3), 20.3 (q, C6-Me), 24.4 (t, CH_2, C5), 24.6 (t, CH_2, C8), 26.1 (q, C3-Me), 30.9 (d, CH, C9), 34.6 (t, CH_2, C7), 36.4 (t, CH_2, C4), 37.3 (d, CH, C6), 44.4 (d, CH, C8a), 52.6 (d, CH, C5a), 68.6 (t, OCH_2), 74.2 (d, $CH_3\underline{C}HCH$=), 78.4 (d, $OCH_2\underline{C}HCH$=), 81.0 (s, C12a), 87.9 (d, CH, C12), 102.9 (d, CH, C10), 104.0 (s, C3), 123.6 (d, $CH_2\underline{C}H$=), 131.1 (d, $CH_3CH\underline{C}H$=).

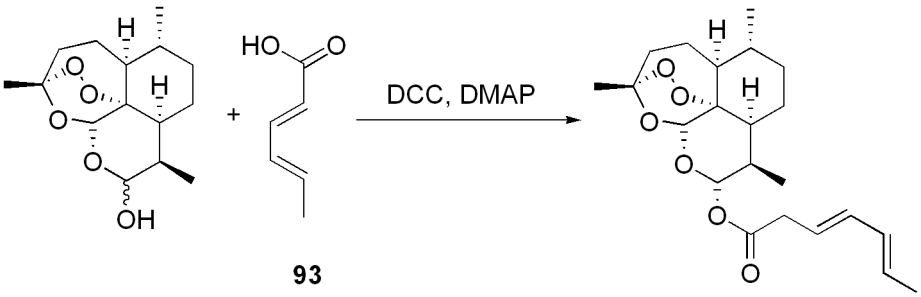
IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2918 (m), 2870 (s), 1448 (m), 1374 (s), 1101 (s), 1022 (s), 726 (m).

MS (ESI, $C_{21}H_{32}O_7$)

m/z: 419.15 ($[M+Na]^+$).

Synthese von 10*α*-Dihydroartemisinyl-(2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienoat 94 (aeb2-129)



93 **94**

Nach AAV11 wurden 284 mg (1mmol) DHA und 112 mg (1 mmol) Sorbinsäure **93** mit 217 mg (1.05 mmol, 1.05 eq) DCC und katalytischen Mengen DMAP in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.49) lieferte das Addukt **94** in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 90 mg, 0.24 mmol, 24 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.85 (m, 1H, CH_2, H7), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH_3, H9-Me), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH_3, H6-Me), 1.25 (m, 2 x CH, H5a, H6), 1.43 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.47 (m, 1H, CH, H8a), 1.51 (m, 1H, CH_2, H5), 1.62 (m, 2H, CH_2, H7), 1.87 (d, 3H, *J* = 5.1 Hz, =CH$\underline{CH_3}$), 1.70-1.91 (m, 3H, 2 x CH_2, H5, H8), 2.03 (m, 1H, CH_2, H4),

2.35 (dt, 1H, *J* = 13.7 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.61 (m, 1H, CH, H9), 5.45 (s, 1H, CH, H12), 5.79 (s, 1H, $CH_3C\underline{H}$=C), 5.87 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, CH, H10), 6.19 (m, 2H,$CH_2C\underline{H}$, CH_2CH=C$\underline{H}$), 7.34 (m, 1H, CH_3CH=C$\underline{H}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

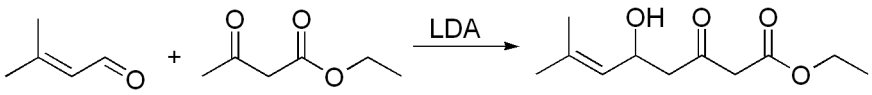
δ (ppm) = 12.1 (C9-Me), 18.6 (CH_3), 20.2 (C6-Me), 22.0 (CH_2, C5), 24.5 (C3-Me), 25.9 (CH_2, C8), 31.9 (CH, C9), 34.1 (CH_2, C7), 36.2 (CH_2, C4), 37.2 (CH, C6), 45.3 (CH, C8a), 51.6 (CH, C5a), 80.1 (C12a), 91.6(CH, C12), 91.7 (CH, C10), 104.4 (C3), 118.3 (CH=$\underline{C}$H), 119.0 ($\underline{C}$H=CH), 1296 ($CH_3\underline{C}$H=), 140.0 (CH_3CH=$\underline{C}$H), 16.3 (d, C(=O)$\underline{C}$H), 165.8 (C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2928 (s), 2871 (m), 1717 (s), 1643 (m), 1615 (w), 1452 (m), 1375 (m), 1239 (s), 1130 (s), 1013 (s), 924 (m), 877 (m), 825 (w), 733 (m).

5.4.5 Synthese von bicyclischen Artemisininaddukten

Synthese von Ethyl-5-hydroxy-7-methyl-3-oxooct-6-enoat 100 (aeb1-202)[114]



6 **101** **100**

Zu einer Lösung von 6.7 mL (47.5 mmol, 2.5 eq) Diisopropylamin in 70 mL THF wurde 25 mL *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 47.5 mmol, 2.5 eq) gegeben und für 5 min gerührt. Dann wurde das Gemisch auf 0 °C gebracht und tropfenweise 2.5 mL (19.6 mmol) Ethylacetoacetat **101** zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt, 2.1 mL (21.6 mmol, 1.1 eq) Methylcrotonaldehyd **6** zugetropft und weitere 20 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl-Lösung (20 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (3 x 75 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH/ Et_2O 1:1, r_f = 0.28) wurde der Ketoester **100** in Form eines gelben Öls isoliert.

Ausbeute: 1.92 g, 9 mmol, 45.5 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 2.71 (m, 2H, $C\underline{H_2}CHOH$), 3.45 (s, 2H, CH_2), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_2}CH_3$), 4.79 (m, 1H, $C\underline{H}OH$), 5.15 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 7.5 Hz, CH=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.0 ($\underline{C}H_3CH_2$). 18.1 (CH_3), 25.6 (CH_3), 49.8 (CH_2), 49.9 ($\underline{C}H_2CHOH$), 61.4 ($\underline{C}H_2CH_3$), 64.7 (CHOH), 125.6 ($\underline{C}H$=C), 135.9 $(CH_3)_2\underline{C}$=C), 166.9 (O-C=O), 203.0 (C=O).

Synthese von Tetramethylammoniumtriacetoxybohydrid 102 (aeb2-002)[115]

Zu 1.04 g (27.8 mmol) $NaBH_4$ wurden 10 g Tetramethylammoniumhydroxid (25 %igen Lösung in Wasser, 27.8 mmol) gegeben. Die Mischung wurde mit 20 mL Wasser verdünnt und im Vakuum eingeengt. Der weiße Rückstand wurde in Ethanol suspendiert und filtriert. Anschließend wurde der Rückstand zehnmal mit Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 80 °C getrocknet. Das weiße Pulver wurde in einem Schlenk-Kolben mit Umkehrfritte in frisch destilliertem Benzol (50 mL) suspendiert und bei 10 °C langsam Eisessig (3.2 mL) zugetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt und filtriert. Der Rückstand wurde mit absolutem Diethylether (3 x 20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrid **102** konnte als weißes, stark hygroskopisches Pulver isoliert werden. Der Schmelzpunkt stimmte mit den Literaturdaten überein (Smp. 96.5-98 °C)

Ausbeute: 1.7 g, 6.45 mmol, 23 %.

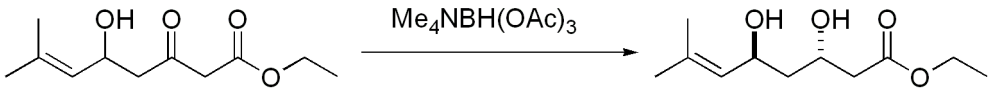
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.97 (s, 9H, 3 x CH_3CO_2B von Ac), 3.29 (s, 12 H, $(CH_3)_4N$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 23.5 ($\underline{C}H_3CO_2B$), 55.8 ($(CH_3)_4N$), 173.0 ($\underline{C}H_3CO_2B$).

Synthese von *rac*-(3*S*,5*S*)-Ethyl-3,5-dihydroxy-7-methyloct-6-enoat *anti*-103 (aeb1-208)



100 **anti-103**

0.33 g (1.25 mmol, 2.5 eq) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid **102** wurden in 1.8 mL Acetonitril gelöst, Eisessig (1.8 mL) langsam zugetropft und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde auf -40 °C gekühlt und 107 mg (0.5 mmol) Ethyl-5-hydroxy-7-methyl-3-oxooct-6-enoat **100** in 0.5 mL Acetonitril zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei -40 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen 0.5 N Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung (5 mL) beendet. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt worden war, wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung gewaschen und mit Dichlormethan zurückextrahiert (4 x 10 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden erneut mit Na_2CO_3 gewaschen und mit Dichlormethan zurückextrahiert (4 x 10 mL). Anschließend wurden die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (CH/EE 1:1, r_f = 0.39) wurde das Diol ***anti*-103** als Diastereoisomerengemisch (d.r. 92:8) in Form eines blass gelben Öls isoliert.

Ausbeute: 38 mg, 0.18 mmol, 35 %.

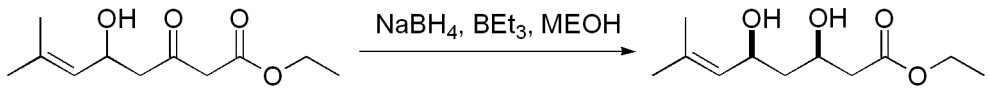
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.65 (m, 2H, CH$_2$), 1.68 (s, 3H, CH$_3$), 1.71 (s, 3H, CH$_3$), 2.35 (br s, 1H, OH), 2.49 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$CHOH), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.33 (qui, 1H, *J* = 6 Hz, C<u>H</u>OH), 4.67 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 7.5 Hz, CH=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.2 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$). 18.1 (CH$_3$), 25.7 (CH$_3$), 41.4 (CH$_2$), 42.5 (CH$_2$), 60.7 (CHOH), 65.6 (<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 65.9 (CHOH), 127.3 (<u>C</u>H=C), 134.8 ((CH$_3$)$_2$<u>C</u>=C), 172.7 (O-C=O).

Synthese von *rac*-(3*R*,5*S*)-ethyl-3,5-dihydroxy-7-methyloct-6-enoat *syn*-103 (aeb2-030)



100 **syn-103**

In einem ausgeheizten Kolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.1 mL THF, 2.1 mL Methanol und 2.3 mL Triethylboran (1M Lösung in THF, 2.3 mmol, 1.1 eq) gemischt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf -78 °C gekühlt, 450 mg (2.1 mmol) Ester **100** zugegeben und für 1.5 h bei -78 °C gerührt. Es wurden 90 mg (2.3 mmol, 1.1 eq) $NaBH_4$ zugefügt und weitere 3 h bei -78 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf RT gebracht, mit einer gesättigten NH_4Cl-Lösung (12 mL) gequencht und die wässrige Phase mit Diethylether (4 x 25 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Methanol (4 mL) bei 60 °C unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (PE/Et_2O 1:1 r_f = 0.34). Das Diol ***syn*-103** konnte anschließend als blassgelbes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 210 mg, 0.97 mmol, 46 %.

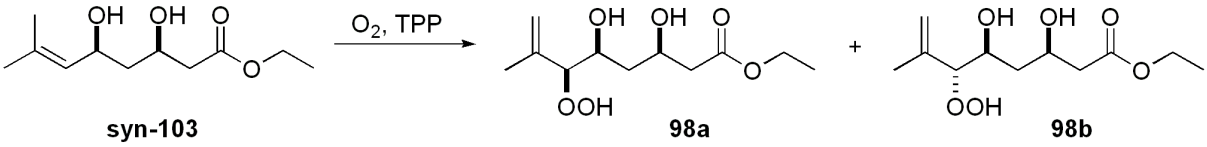
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2$), 1.51 (m, 1H, CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.70 (m, 1H, CH_2), 2.47 (m, 2H, $C\underline{H_2}CHOH$), 2.86 (br s, 1H, OH), 3.78 (br s, 1H, OH), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_2}CH_3$), 4.23 (m, 1H, $C\underline{H}OH$), 4.62 (dt, 1H, *J* = 3.9 Hz, 8.7 Hz, $C\underline{H}OH$), 5.16 (dd, 1H, *J* = 1.2 Hz, 8.7 Hz, CH=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.0 ($\underline{C}H_3CH_2$). 18.9 (CH_3), 25.5 (CH_3), 41.8 (CH_2), 42.8 (CH_2), 60.5 (CHOH), 68.0 ($\underline{C}H_2CH_3$), 68.3 (CHOH), 127.4 ($\underline{C}H$=C), 134.5 ((CH_3)$_2\underline{C}$=C), 172.2 (O-C=O).

Photooxygenierung zu *rac*-(3*S*,5*S*,6*S*)-Ethyl-6-hydroperoxy-3,5-dihydroxy-7-methyloct-7-enoat 98a und 98b (aeb2-063)



syn-103 **98a** **98b**

Nach AAV6a wurden 160 mg (0.75 mmol) ***syn*-103** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch von **98a** und **98b** (d.r. 76:24) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 100%.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **98a**):

δ (ppm) = 1.24 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C$\underline{H_3}$CH$_2$), 1.58 (m, 2H, CH$_2$), 1.72 (s, 3H, CH$_3$), 2.48 (d, 2H, J 6.6 Hz, CH$_2$), 4.05 (m, 1H, C$\underline{H}$OH), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH$_3$C$\underline{H_2}$), 4.18 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, CHOOH), 4.29 (m, 1H, CHOH), 5.03 (s, 2H, C=CH$_2$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **98a**):

δ (ppm) = 14.1 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$), 18.3 (CH$_3$), 38.1 (CH$_2$), 41.5 (CH$_2$), 60.8 ($\underline{C}$H$_2$CH$_3$), 68.3 (CHOH), 71.3 (CHOH), 92.7 (CHOOH), 116.7 ($\underline{C}$H$_2$=C), 141.0 (CH$_2$=$\underline{C}$), 172.2 (C=O).

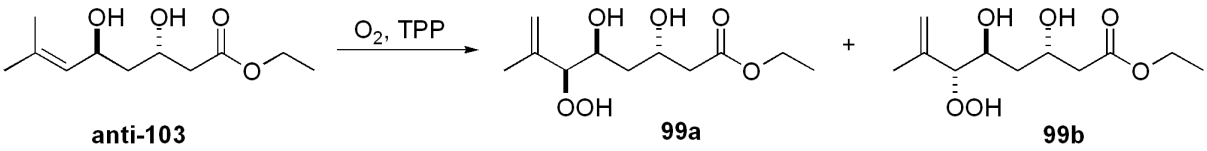
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **98b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, C$\underline{H_3}$CH$_2$), 1.78 (s, 3H, CH$_3$), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH$_3$C$\underline{H_2}$), 4.35 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, CHOOH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **98b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 19.1 (CH$_3$), 37.2 (CH$_2$), 61.0 ($\underline{C}$H$_2$CH$_3$), 68.7 (CHOH), 71.0 (CHOH), 91.1 (CHOOH), 115.4 ($\underline{C}$H$_2$=C), 140.9 (CH$_2$=$\underline{C}$), 172.5 (C=O).

Photooxygenierung zu *rac*-(3*S*,5*S*,6*S*)-Ethyl-6-hydroperoxy-3,5-dihydroxy-7-methyloct-7-enoat 99a und 99b (aeb2-005)



Nach AAV6a wurden 140 mg (0.65 mmol) ***anti*-103** in 30 mL CCl_4 belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Diastereoisomerengemisch von **99a** und **99b** (d.r. 81:19) erhalten. Der Umsatz der Reaktion betrug 100%.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **99a**):

δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$), 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.48 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH_2), 4.04 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $CH_3C\underline{H}_2$), 4.23 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, C<u>H</u>OOH), 4.35 (q, 1H, *J* = 2.4 Hz, C<u>H</u>OH), 5.04 (s, 2H, C=CH_2).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **99a**):

δ (ppm) = 14.1 ($\underline{C}H_3CH_2$), 17.9 (CH_3), 38.4 (CH_2), 41.6 (CH_2), 60.8 ($\underline{C}H_2CH_3$), 64.8 (CHOH), 67.7 (CHOH), 93.2 (CHOOH), 116.7 ($\underline{C}H_2$=C), 141.2 (CH_2=<u>C</u>), 172.7 (C=O).

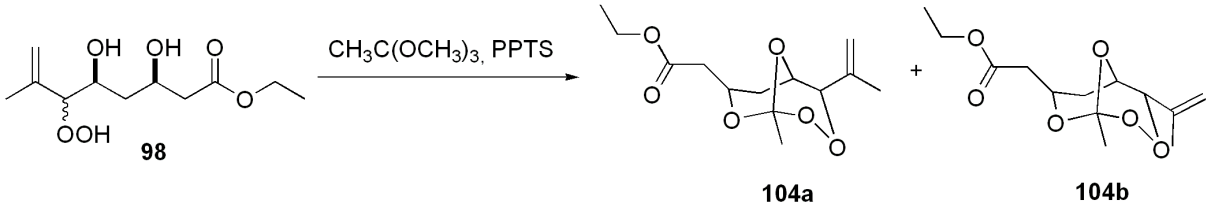
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **99b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.79 (s, 3H, CH_3), 2.50 (m, 2H, CH_2), 4.35 (m, 1H, CHOOH).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **99b**, zusätzliche Signale)

δ (ppm) = 18.1 (CH_3), 38.2 (CH_2), 67.6 (CHOH), 91.4 (CHOOH), 115.8 ($\underline{C}H_2$=C).

Synthese von Ethyl-2-(1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)acetat 104a und 104b (aeb2-094)



Nach AAV7 wurden 223 mg (0.9 mmol) Hydroperoxid **98** mit 0.35 mL (2.7 mmol, 3 eq) Triemethylorthoacetat und katalytischen Mengen PPTS in 12 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 5:1) lieferte zunächst Trioxan **104b** (r_f = 0.3). Durch weiteres Eluieren konnte Trioxan **104a** (r_f = 0.2) isoliert werden.

Ausbeute: 87 mg, 0.32 mmol, 35.5 % (**104a**).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.90 (s, 3H, CH_3), 1.97 (m, 1H, CH_2), 2.44 (m, 1H, CH_2), 2.53 (m, 1H, CH_2), 2.73 (m, 1H, CH_2), 3.93 (s, 1H, CHOO), 4.16 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.34 (m, 1H, C<u>H</u>OH), 4.42 (m, 1H, CHO), 5.18 (d, 1H, CH=C).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.2 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 20.6 (CH_3), 23.3 (CH_3), 34.3 (CH_2), 39.8 (CH_2), 60.6 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 63.6 (CHO), 65.7 (O<u>C</u>HCH$_2$), 84.8 (CHOO), 114.5 (OCOO), 114.9 (C=<u>C</u>H$_2$), 140.8 (<u>C</u>=CH$_2$), 170.5 (C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2975 (m), 1733 (s), 1650 (w), 1442 (m), 1378 (s), 1258 (s), 1162 (s).

Ausbeute: 45 mg, 0.17 mmol, 18.4 % (**104b**).

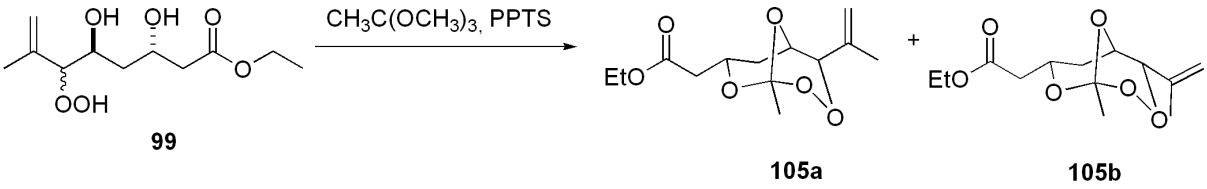
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.87 (dt, 1H, *J* = 3.6 Hz, 12 Hz, CH_2), 2.08 (m, 1H, CH_2), 2.48 (m, 1H, CH_2), 2.70 (m, 1H, CH_2), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.29 (m, 2H, 2xCHO), 4.86 (s, 2H, CHOO, C=CH$_2$), 5.00 (s, 1H, C=CH$_2$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.2 (q, $\underline{C}H_3CH_2$). 19.7 (q, CH_3), 22.8 (q, CH_3), 28.7 (t, CH_2), 39.7 (t, $\underline{C}H_2CHO$), 60.6 (t, $CH_3\underline{C}H_2O$), 65.4 (d, CHO), 65.6 (d, $O\underline{C}HCH_2$), 82.8 (d, CHOO), 113.4 (s, OCOO), 114.3 (t, C=$\underline{C}H_2$), 137.6 (s, $\underline{C}$=CH_2), 170.6 (s, C=O).

Synthese von Ethyl-2-(1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)acetat 105a und 105b (aeb2-009)



Nach AAV7 wurden 156 mg (0.65 mmol) Hydroperoxid **99** mit 0.26 mL (2 mmol, 3 eq) Triemethylorthoacetat und katalytischen Mengen PPTS in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/EtOAc 4:1, r_f = 0.58) lieferte die Trioxane **105a** und **105b** als Diastereoisomerengemisch (d.r. 80:20).

Ausbeute: 32 mg (0.12 mmol, 18 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **105a**):

δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$), 1.44 (s, 3H, CH_3COO), 1.86 (s, 3H, CH_3), 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.44 (m, 1H, CH_2), 2.60 (m, 1H, CH_2), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $CH_3C\underline{H}_2$), 4.25 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, CHO), 4.42 (s, 1H, CHOO), 5.14 (dd, 2H, *J* = 1.2 Hz, 23.4 Hz, C=CH_2), 5.34 (m, 1H, $OC\underline{H}CH_2$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **105a**):

δ (ppm) = 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2$), 19.5 ($\underline{C}H_3COO$), 24.2 (CH_3), 32.9 (CH_2), 42.3 (CH_2), 60.6 ($\underline{C}H_2CH_3$), 66.0 (CHO), 67.2 (CHO), 83.7 (CHOO), 113.2 ($CH_3\underline{C}OO$), 115.0 ($\underline{C}H_2$=C), 141.1 (CH_2=$\underline{C}$), 170.3 (C=O).

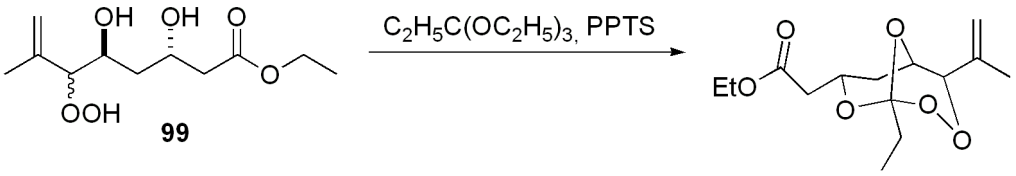
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, **105b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 1.45 (s, 3H, CH_3COO), 1.73 (s, 3H, CH_3), 4.97 (d, 2H, $C=CH_2$), 5.05 (s, 1H, CHOO).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, **105b**, zusätzliche Signale):

δ (ppm) = 19.9 ($\underline{C}H_3COO$), 23.8 (CH_3), 28.0 (CH_2), 43.0 (CH_2), 67.4 (CHO), 83.1 (CHOO), 112.8 ($\underline{C}H_2=C$), 138.5 ($CH_2=\underline{C}$), 170.0 (C=O).

Synthese von Ethyl-2-(1-ethyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl) acetat 106 (aeb2-026)



Nach AAV7 wurden 170 mg (0.7 mmol) Hydroperoxid **99** mit 0.45 mL (2.1 mmol, 3 eq) Trieethylorthopropionat und katalytischen Mengen PPTS in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.50) lieferte den Perorthoester **106** als farbloses Öl.

Ausbeute: 72 mg, 0.26 mmol, 38 %.

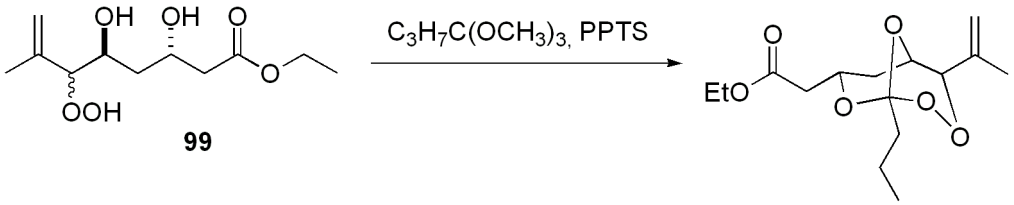
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.87 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H}_3CH_2O$), 1.62 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, $CH_3C\underline{H}_2$), 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.80 (m, 1H, CH_2), 2.06 (m, 1H, CH_2), 2.38 (m, 1H, CH_2), 2.51 (m, 1H, CH_2), 4.04 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.17 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, CHO), 4.39 (s, 1H, CHOO), 5.01 (s, 1H, $CH_2=C$), 5.10 (s, 1H, $CH_2=C$), 5.22 (m, 1H, $OC\underline{H}CH_2$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 6.6 ($\underline{C}H_3CH_2$), 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2O$), 19.2 (CH_3), 30.6 ($CH_3\underline{C}H_2$), 33.1 (CH_2), 42.1 (CH_2), 60.5 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 66.0 (CHO), 66.6 ($O\underline{C}HCH_2$), 83.9 (CHOO), 114.3 (OCOO), 115.0 ($C=\underline{C}H_2$), 141.2 ($\underline{C}=CH_2$), 170.3 (C=O).

Synthese von Ethyl-2-(4-(prop-1-en-2-yl)-1-propyl-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)acetat 107 (aeb2-021)



Nach AAV7 wurden 140 mg (0.6 mmol) Hydroperoxid **99** mit 0.32 mL (1.8 mmol, 3 eq) Triemethylorthobutyrat und katalytischen Mengen PPTS in 10 mL Dichlormethan umgesetzt. Säulenchromatographische Aufarbeitung (PE/Et_2O 4:1, r_f = 0.31) lieferte den Perorthoester **107** als farbloses Öl.

Ausbeute: 31 mg, 0.11 mmol, 19 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.87 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, $C\underline{H_3}CH_2CH_2$), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $C\underline{H_3}CH_2O$), 1.43 (m, 2H, $CH_3C\underline{H_2}CH_2$), 1.62 (m, 2H, $CH_3CH_2C\underline{H_2}$), 1.84 (s, 3H, CH_3), 2.14 (m, 1H, CH_2), 2.45 (m, 2H, CH_2), 2.63 (m, 1H, *J* = 6.6 Hz, $OCHC\underline{H_2}$), 3.73 (s, 1H, CHO), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $OC\underline{H_2}CH_3$), 4.23 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, CHO), 4.45 (s, 1H, CHOO), 5.08 (s, 1H, CH_2=C), 5.17 (s, 1H, CH_2=C), 5.30 (sex, 1H, *J* = 6.9 Hz, $OC\underline{H}CH_2$).

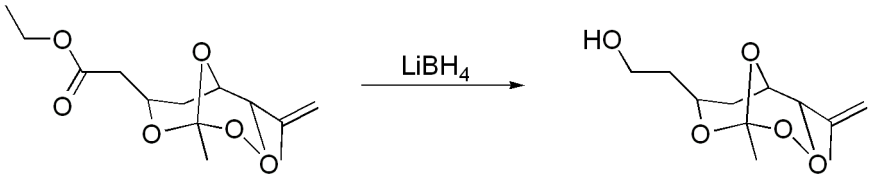
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 13.9 (q, $\underline{C}H_3CH_2CH_2$), 14.2 (q, $\underline{C}H_3CH_2O$). 15.7 (t, $CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 19.3 (q, $\underline{C}H_3$), 33.1 (t, CH_2), 39.4 (t, CH_2), 42.2 (d, $CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 60.6 (t, $O\underline{C}H_2CH_3$), 66.0 (d, CHO), 66.7 (d, $O\underline{C}HCH_2$), 84.0 (d, CHOO), 114.1 (s, OCOO), 115.0 (t, C=$\underline{C}H_2$), 141.3 (s, $\underline{C}$=CH_2), 170.3 (s, C=O).

IR (Film):

ν (cm^{-1}) = 2964 (m), 2926 (m), 2866 (w), 1733 (s), 1653 (w), 1452 (m), 1369 (s), 1233 (s), 1174 (s), 1114 (s), 1022 (s), 909 (m), 765 (m).

Snythese von 2-(1-Methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl) ethanol 108b (aeb2-095)



104b **108b**

Nach AAV9 wurden 87 mg (0.32 mmol) Trioxan **104b** mit 15 mg (0.67 mmol, 2.1 eq) $LiBH_4$ in 1.5 mL THF reduziert. Nach säulenchromatographscher Aufarbeitung (PE/Et_2O 3:2, r_f = 0.22) wurde das hydroxyalkylierte Trioxan **108b** als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 26 mg, 0.11 mmol, 26 %.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.84 (m, 3H, CH_2CHOH, OH), 3.80 (m, 2H, CH_2OH), 4.09 (m, 1H, CHO), 4.27 (m, 1H, CHO), 4.87 (s, 2H, C=CH_2, CHOO), 5.00 (s, 1H, C=CH_2).

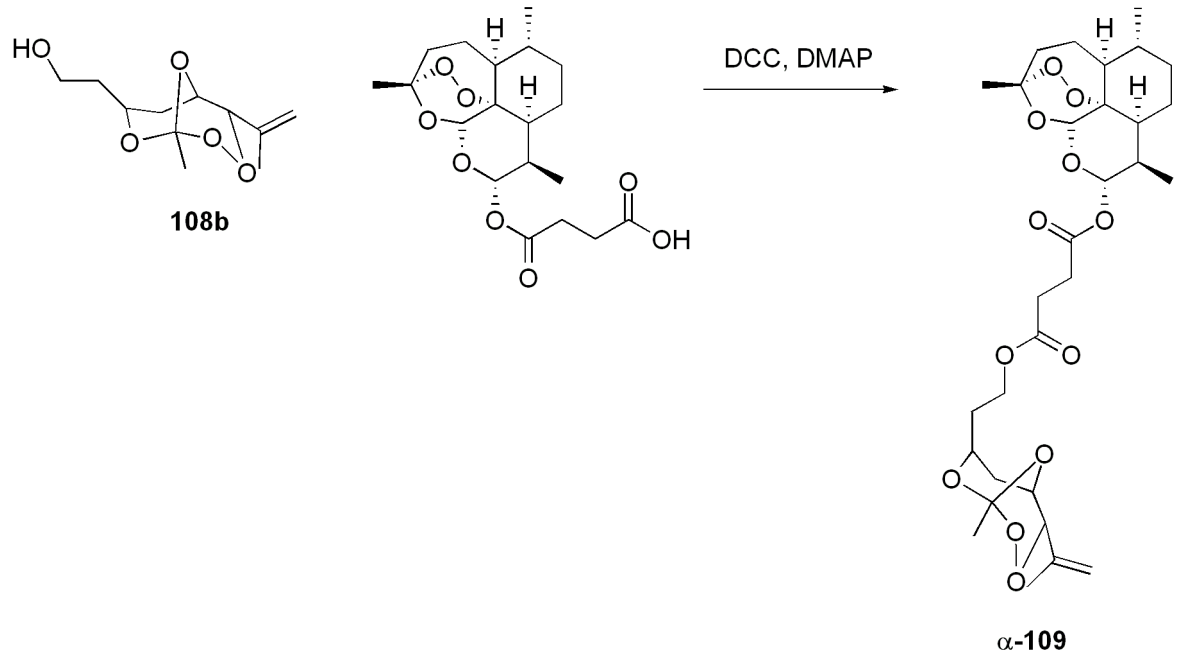
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 19.7 (CH_3), 22.9 (CH_3), 28.8 (CH_2), 36.7 (CH_2), 60.1 (CH_2OH), 65.6 (CHO), 67.6 (CHO), 82.8 (CHOO), 113.3 (C=CH_2), 114.0 (OCOO), 137.6 (C=CH_2).

IR (Film):

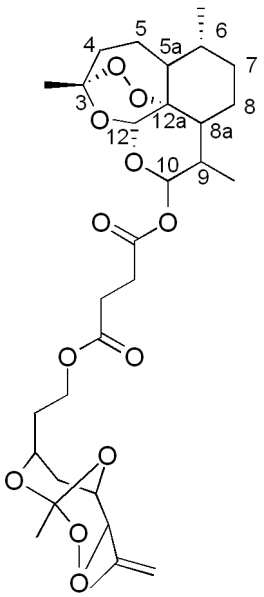
ν (cm^{-1}) = 3381 (s) 2924 (m), 2873 (m), 1650 (w), 1445 (m), 1379 (s), 1256 (s), 1256 (s), 1135 (s).

Synthese von 10*α*-Dihydroartemisinyl-(2-(1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-2,3,8,9-tetraoxa bicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-ethyloxy)-4-butandioat α-109 (aeb2-098)



Nach AAV11 wurden 26 mg (0.25 mmol) Trioxan **108b** und 97 mg (0.25 mmol) Artesunat mit 60 mg (0.26 mmol, 1.05 eq) DCC und 5 mg (0.03 mmol, 0.13 eq) DMAP in 7 mL Dichlormethan umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O 1:1, r_f = 0.21) konnte das Addukt **α-109** als Diastereoisomerengemisch in Form eines farblosen, wachsartigen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 72 mg, 0.12 mmol, 49 %.



^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.85 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H9-Me), 0.96 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz, CH_3, H6-Me), 1.03 (m, 1H, C7), 1.15-1.38 (m, 2H, 2 x CH, H5a, H6), 1.41 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.48 – 2.09 (m, 12H, H4, H5, H7, H8a, H8, CH_2CH_2O, CH_2), 2.37 (dt, 1H, *J* = 13.7 Hz, 3.9 Hz, CH_2, H4), 2.65 (m, 5H, CH, H9, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)$), 3.94 (m, 1H, OCH), 4.26 (m, 3H, OCH_2, CHO), 4.86 (s, 2H, CH_2=C, HCOO), 4.99 (s, 1H, CH_2=C), 5.42 (s, 1H, CH, H12), 5.79 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H10).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 12.0 (C9-Me), 19.7 (CH_3), 20.2 (C6-Me), 22.0 (C5), 22.8 (CH_3CO_4), 24.6 (CH_2CH_2O), 25.9 (C3-Me), 28.9 ($C(=O)CH_2CH_2$), 29.0 ($C(=O)CH_2CH_2$), 30.9 (C8), 31.8 (C9), 33.7 (CH_2), 34.1 (C7), 36.2 (C4), 37.3 (C6), 45.2 (C8a), 51.5 (C5a), 61.0 (OCH_2CH_2), 61.1 (CHO), 65.5/65.6 ($OCHCH_2$), 80.1 (C12a), 82.9 (CHOO), 91.5 (C12), 92.2 (C10), 104.5 (C3), 113.3 (CH_2=C), 114.2 (OCOO), 137.6 (CH_2=C), 171.1 (C=O), 172.0 (C=O).

IR (Film):

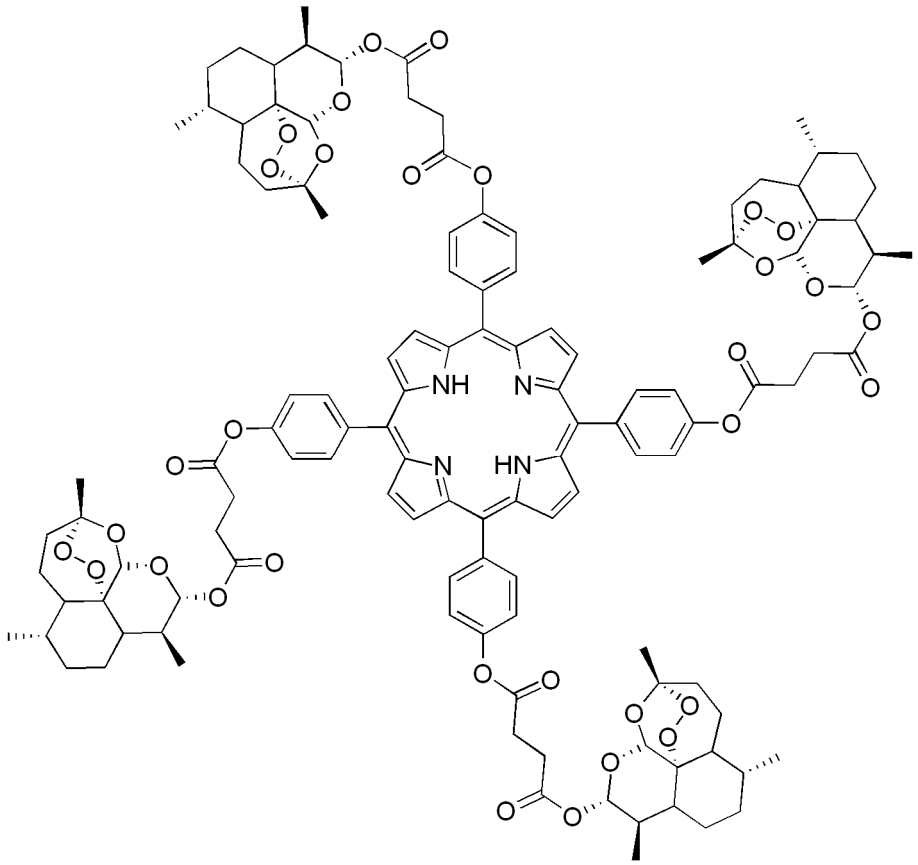
ν (cm^{-1}) = 2959 (s), 2860 (m), 1737 (s), 1646 (w), 1445 (w), 1377 (m), 1259 (s), 1161 (m), 1098 (s), 1016 (s), 876 (m), 799 (s).

MS (ESI, $C_{30}H_{44}O_{12}$):

m/z : 619.22 g/mol ($[M+Na]^+$).

5.4.6 Synthese von TPP-Artemisinin-Addukten

Hydroxy-TPP-Artesunat-Addukt α-112 (aeb2-109)



α-112

Nach AAV11 wurden 50 mg (0.074 mmol) 5,10,15,20-Tetrakis(4-carboxyphenyl)-21,23H-porphyrin **111** und 190 mg (0.44 mmol, 6 eq) Artesunat mit 108 mg (0.42 mmol, 1.05 eq) DCC und 6 mg (0.05 mmol, 0.13 eq) DMAP in 7 mL THF umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/Et_2O, r_f = 0.17) konnte das Addukt **α-112** in Form eines violetten Pulvers isoliert werden.

Ausbeute: 54 mg, 0.025 mmol, 34 %

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.95 (m, 6H, CH_3, H6-Me, H9-Me), 1.04 (m, 1H, C7), 1.31 (m, 2H, H5a, H6) 1.45 (s, 3H, CH_3, H3-Me), 1.40 – 1.94 (m, 5H, H5, H7, H8a, H8), 2.36 (m, 1H, CH_2, H4), 2.66 (m, 1H, CH_2, H4), 2.56-2.77 (m, 5H, CH, H9, C(=O)CH_2CH_2C(=O)),

5.49 (s, 1H, CH, H12), 5.92 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, C10), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, $H_{aromat.}$), 8.20 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, $H_{aromat.}$), 8.86 (s, 2H, $H_{Porphyrin}$).

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

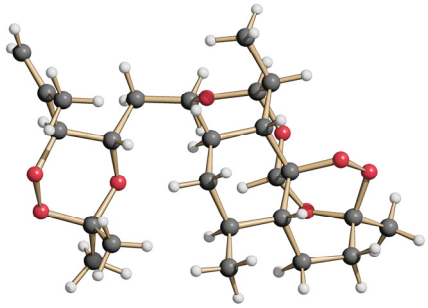
δ (ppm) = 12.1 (C9-Me), 20.1 (C6-Me), 22.0 (C5), 25.9 (C3-Me), 29.2 ($C(=O)CH_2CH_2$), 29.3 ($C(=O)CH_2CH_2$), 31.8 (C8), 33.9 (C9), 34.0 (C7), 36.1 (C4), 37.2 (C6), 45.2 (C8a), 51.5 (C5a), 80.1 (C12a), 91.5 (C12), 92.4 (C10), 104.5 (C3), 119.1 ($C_{Porphyrin}$), 119.8 ($C_{aromat.}$), 135.3 ($C_{aromat.}$), 139.5 ($C_{aromat.}$), 150.5 ($C_{aromat.}$), 170.9 (C=O), 171.0 (C=O).

IR (Film):

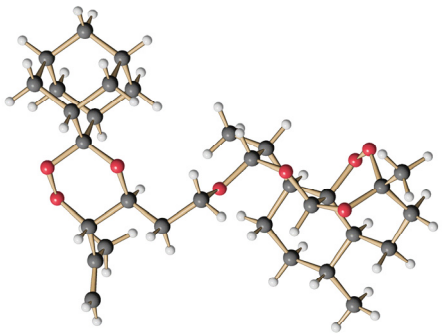
ν (cm^{-1}) = 2923 (m), 2866 (m), 1750 (s), 1501 (w), 1374 (m), 1199 (s), 1131 (s), 1015 (s), 910 (w), 876 (m), 801 (m), 730 (s).

Smp.: 171-171 °C.

6 Anhang 1 – Kristalldaten



***β*-67a**



***β*-69a**

Kristalldaten	***β*-67a**	***β*-69a**
Empirical formula	$C_{25}H_{40}O_8$	$C_{32}H_{48}O_8$
Formula weight	468.57	560.70
Temperature [°K]	100(2)	100(2)
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	P21	P21
a [Å]	9.1491(9)	6.8251(3)
b [Å]	13.5213(11)	10.3445(7)
c [Å]	10.0699(11)	21.2111(10)
α [°]	90	90
β [°]	99.858 (4)	92.060(3)
γ [°]	90	90
Volume [$Å^3$]	1227.3(2)	1496.58(14)
Z	2	2
d_{calcd} [mg m^{-3}]	1.268	1.244
Crystal size [mm]	0.2 x 0.1 x 0.02	0.2 x 0.1 x 0.05
No. Refl. collected	7036	7989
No. unique Refl.	2772	3420
No. obs. Refl. [a]	1956	2814
R1 [a]	0.0414	0.0386
wR2[a]	0.0792	0.0878
Largest diff. peak / hole [e/ $Å^3$]	0.186 / -0.191	0.159 / -0.207

[a] For [I>2sigma(I)]

7 Anhang 2 – Berechnungen

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration der synthetisierten bicyclischen Perorthoester wurden DFT-Berechnungen von Herrn Dr. D. Blunk durchgeführt. Dafür wurde das Becke-Drei-Parameter-Funktional[130] mit dem Austausch-Korrelationsfunktion von Lee, Yang und Parr (B3LYP) [131] eingesetzt und relaxierte Potential-Energie-Scans durchgeführt, um die relativen energetischen Minima der Trioxane hinsichtlich der Rotation der 2-Propenylgruppe zu bestimmen. Der relativ starre Bicyclus kann theroretisch sowohl eine Sessel- als auch eine Bootkonformation annehmen. Die energetische Lage der Ringkonformere schließt bei Raumtemperatur die Bootkonformation jedoch aus.

Die Berechung der absoluten chemischen Abschirmung in Relation zur absoluten Verschiebung von Tetramethylsilan erfolgte über die GIAO-Methode.[132] Alle mit der B3LYP/6-31G-Methode berechneten relativen Energien, Anteile der lokalen Minima einer Konformation, $^{3}J_{HH}$-Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen von **42a** und **42b** sind im Anhang ausführlich dargestellt. In Abb. 135 ist exemplarisch die relaxierte Potentialenergiefläche hinsichtlich der Rotation der 2-Propenylgruppe des Hauptdiastereoisomeres **42a** in der Sesselkonformation abgebildet.

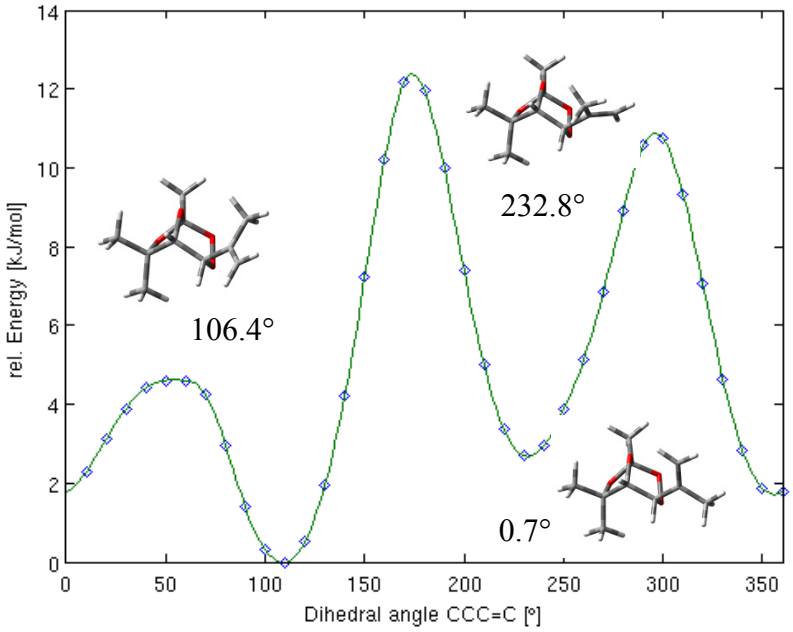
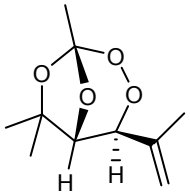
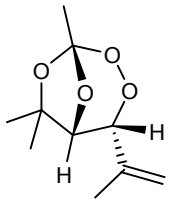


Abbildung 135 Relaxierte Energie-Potiential-Scans von **42a** (B3LYP/6-31G), Ringkonformer C6B7.

Für das Konformer, das nach der Boltzmann-Verteilung die höchste Gewichtung hat, wurde für 6-H des Hautpdiastereoisomer für eine chemische Verschiebung von 4.1 ppm (exp. 4.33 ppm) und für das Nebendiasteroisomer eine Verschiebung von 5.0 ppm (exp. 5.02 ppm) berechnet. Nachfolgend sind die wichtigsten Ergebnisse tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 28 Berechnete relative Energien (B3LYP/6-311G(d)), Anteile der lokalen Minima der Konformere und Ringisomere, $^3J_{HH}$-Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung von **42a** und **42b**.

	Konfor-mer	**ΔE**[a] [kJ/mol]	Beitrag[b] $\frac{N_i}{N_0}$	**Beitrag** %	**Ring-konf.**[c]	**∠ Φ** (CCC=C)	**∠ Φ$_2$** (4-H/5-H)	**$^3J_{HH}$-Kopplung**[d] (4-H/5-H) [Hz]	**δ 6-H**[e] [ppm]	**δ 5-H**[e] [ppm]
 **42a**	I	0.00	1.0	53	C^6/B^7	106.4	71,4	0.6	4.1	3.7
	II	1.74	0.5	26	C^6/B^7	-128.2	67,9	0.9	4.1	3.9
	III	2.26	0.4	21	C^6/B^7	0.7	69,0	0.8	3.9	4.0
	IV	14.98	0.0	0	B^6/C^7	114.9	191,1	8.9	4.8	3.6
	V	19.86	0.0	0	B^6/C^7	-92.7	101,2	0.1	4.6	3.6
 **42b**	I	0.00	1.0	51	C^6/B^7	132.6	-67.5	1.0	5.0	3.8
	II	0.10	1.0	49	C^6/B^7	-18.5	-69.3	0.8	5.0	4.0
	III	30.13	0.0	0	B^6/C^7	125.9	-39.3	4.8	4.9	4.1
	IV	34.41	0.0	0	B^6/C^7	-61.8	-38.2	5.0	5.2	4.1

a: relative Energie hinsichtlich des Konformers mit der niedrigsten Energie; b: Beitrag hinsichtlich des Rotamers zu der gesamten Population gemäß der Boltzmann-Verteilung; c: Beschreibung der Ringkonformation - C^6/B^7:*Trioxane- Sessel*, B^6/C^7: *Trioxane-Boot*; d: $^3J_{HH}$-Kopplung berechnet nach der Karplus-Gleichung; e: Relative chemische Verschiebung bezogen auf TMS berechnet mit dem GIAO-Algorithmus mit der B3LYP/6-311G(d) Methode.

8 Anhang 3 - *In vitro*-Aktivität einiger bicyclischer Perorthoester gegen *P. falciparum*

Am Department of Drug Informatics, Okayama University, Japan wurden einige der synthetisierten bicylischen Perorthoester von Prof. Dr. H.-S. Kim in *in-vitro*-Tests auf ihre Aktivität gegen Plasmodien-Stämme untersucht. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammen mit dem für Artemisinin gemessenen Wert aufgelistet.

Tabelle 29 *In vitro*-Aktivität einiger bicyclischer Perorthoester gegen *P. falciparum*.

Verbindung	**EC_{50} [M]** ***P. falciparum***
Artemisinin	10^{-8}
28	1.9×10^{-5}
29	$>1.3 \times 10^{-4}$ (90 % Wachstum)
32	$>1.3 \times 10^{-4}$ (86 % Wachstum)
33	$>9.9 \times 10^{-5}$ (100 % Wachstum)
34	3.7×10^{-5}
42	2×10^{-5}

9 Literaturverzeichnis

[1] H. Kautsky, H. de Bruijn, "The Explanation of the Inhibition of Photoluminescene of Fluorescent Systems by Oxygen: The Formation of Acitve, Diffusing Oxygen Molecules by Sensitization." *Naturwisschenschaften* **1931**, *19*, 1043.

[2] J. T. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, University Sciene Books, Sausalito, **1991**.

[3] H. H. Wasserman, R. W. Murray, *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York, **1979**.

[4] R. S. Mulliken, "Interpretation of the Atmospheric Oxygen Bands: Electronic Levels of the Oxygen Molecule." *Nature* **1928**, *122*, 505.

[5] C. S. Foote, S. Wexler, "Olefin Oxidations with Excited Singlet Molecular Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3879.

[6] H. H. Wasserman, J. R. Scheffer, "Singlet Oxygen Reactions from Photoperoxides", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3073.

[7] R. W. Murray, M. L. Kaplan, "Singlet Oxygen Sources in Ozone Chemistry . Chemical Oxygenations Using Adducts between Phosphite Esters and Ozone", *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5358.

[8] W. Adam, P. Klug, "Photooxygenation of Vinylstannanes - Tin-Substituted Allylic Hydroperoxides through the Regioselective and Diastereoselective Ene Reaction with Singlet Oxygen", *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3416-3420.

[9] C. Schweitzer, R. Schmidt, "Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen", *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1757.

[10] P. A. Firey, W. E. Ford, J. R. Sounik, M. E. Kenney, M. A. J. Rodgers, "Silicon Naphthalocyanine Triplet-State and Oxygen - a Reversible Energy-Transfer Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7626-7630.

[11] A. P. Pelliccioli, K. Henbest, G. Kwag, T. R. Carvagno, M. E. Kenney, M. A. J. Rodgers, "Synthesis and excited state dynamics of mu-oxo group IV metal phthalocyanine dimers: A laser photoexcitation study", *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1757-1766.

[12] R. J. Berry, P. Douglas, M. S. Garley, T. Jolly, D. Clarke, H. Moglestue, H. Walker, C. Winscom, "Triplet energies, singlet state properties and singlet oxygen quenching rate constants and quantum yields for two cyan azamethine dyes", *J. Photochem. Photobiol. A* **1999**, *120*, 29-36.

[13] M. Prein, W. Adam, "The Schenck ene reaction: Diastereoselective oxyfunctionalization with singlet oxygen in synthetic applications", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 477-494; M. Prein, W. Adam, "Die Schenck-En-Reaktion: eine diastereoselektive Oxyfunktionalisierung mit Singlulettsauerstoff für präparative Anwendungen", *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538.

[14] E. L. Clennan, A. Pace, "Advances in singlet oxygen chemistry", *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665-6691.

[15] G. O. Schenck, H. Eggert, W. Denk, "Photochemische Reaktionen 3, Über die Bildung von Hydroperoxyden bei photosensibilisierten Reaktionen von O_2 mit geeigneten

Akzeptoren, insbesondere mit alpha-Pinen und beta-Pinen", *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *584*, 177-198.

[16] C. W. Jefford, "Role of Zwitterionic Peroxides in Controlling Hydroperoxidation", *Tetrahedron Lett.* **1979**, 985-988.

[17] L. B. Harding, W. A. Goddard, "Mechanism of the Ene Reaction of Singlet Oxygen with Olefins", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 439-449.

[18] L. M. Stephenson, M. J. Grdina, M. Orfanopoulos, "Mechanism of the Ene Reaction between Singlet Oxygen and Olefins", *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419-425.

[19] E. L. Clennan, "New mechanistic and synthetic aspects of singlet oxygen chemistry", *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151-9179.

[20] M. Orfanopoulos, M. Stratakis, "Solvent Effects on the Side Selectivity of Singlet Oxygen with α,β-Unsaturated Esters - New Evidence for a Perepoxide Intermediate", *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7321-7324.

[21] M. Orfanopoulos, L. M. Stephenson, "Stereochemistry of the Singlet Oxygen Olefin-Ene Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1417-1418.

[22] D. A. Singleton, C. Hang, M. J. Szymanski, M. P. Meyer, A. G. Leach, K. T. Kuwata, J. S. Chen, A. Greer, C. S. Foote, K. N. Houk, "Mechanism of ene reactions of singlet oxygen. A two-step no-intermediate mechanism", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1319-1328.

[23] M. Orfanopoulos, S. M. B. Grdina, L. M. Stephenson, "Site Specificity in the Singlet Oxygen - Trisubstituted Olefin Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 275-276.

[24] W. Adam, A. Griesbeck, D. Kappes, "On the Reaction of α-Methylene-β-Peroxy Lactones with Olefins", *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4479-4481.

[25] W. Adam, A. Griesbeck, "Regioselective Synthesis of 2-Hydroperoxy-2-Methylene-Butanoic Acid-Derivatives Via Photooxygenation of Tiglic Acid-Derivatives", *Synthesis* **1986**, 1050-1052.

[26] M. Orfanopoulos, C. S. Foote, "Regioselective Reaction of Singlet Oxygen with α,β-Unsaturated Esters", *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5991-5994.

[27] M. Orfanopoulos, M. Stratakis, Y. Elemes, "Regioselective Reaction of Singlet Oxygen with Cis-Alkenes", *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4875-4878.

[28] C. W. Jefford, A. F. Boschung, M. H. Laffer, "Exo-Endo Steric Impediment in Norbornene - Specification of Transition-State for Reaction of Singlet Oxygen with 2-Methylnorborn-2-Ene and 2-Methylenenorbornane", *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8904.

[29] W. Adam, B. Nestler, "Photooxygenation of Chiral Allylic Alcohols - Hydroxy-Directed Regioselective and Diastereoselective Ene Reaction of Singlet Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549-6550.

[30] W. Adam, B. Nestler, "Hydroxy-Directed Regioselective and Diastereoselective Ene Reaction of Singlet Oxygen with Chiral Allylic Alcohols", *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5041-5049.

[31] Y. Kuroda, T. Sera, H. Ogoshi, "Regioselectivities and Stereoselectivities of Singlet Oxygen Generated by Cyclodextrin Sandwiched Porphyrin Sensitization - Lipoxygenase-Like Activity", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2793-2794.

[32] A. Joy, R. J. Robbins, K. Pitchumani, V. Ramamurthy, "Asymmetrically modified zeolite as a medium for enantioselective photoreactions: Reactions from spin forbidden excited states", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8825-8828.

[33] A. G. Griesbeck, A. Bartoschek, J. Neudörfl, C. Miara, "Stereoselectivity in ene reactions with $^1O(_2)$: Matrix effects in polymer supports, photo-oxygenation of organic salts and asymmetric synthesis", *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1233-1240.

[34] A. Cordova, H. Sunden, M. Engqvist, I. Ibrahem, J. Casas, "The direct amino acid-catalyzed asymmetric incorporation of molecular oxygen to organic compounds", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914-8915.

[35] A. P. Schaap, A. L. Thayer, E. C. Blossey, D. C. Neckers, "Polymer-Based Sensitizers for Photooxidations 2" *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3741-3745.

[36] M. Benaglia, T. Danelli, F. Fabris, D. Sperandio, G. Pozzi, "Poly(ethylene glycol)-supported tetrahydroxyphenyl porphyrin: A convenient, recyclable catalyst for photooxidation reactions", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4229-4232.

[37] A. G. Griesbeck, A. Bartoschek, "Sustainable photochemistry: solvent-free singlet oxygen-photooxygenation of organic substrates embedded in porphyrin-loaded polystyrene beads", *Chem. Commun.* **2002**, 1594-1595.

[38] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, A. Bartoschek, "Photooxygenation in polymer matrices: En route to highly active antimalarial peroxides", *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1059-1074.

[39] L. H. Miller, B. Greenwood, "Malaria - a shadow over Africa", *Science* **2002**, *298*, 121-122.

[40] H. Hof, R. Dörries, *Medizinische. Mikrobiologie.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.

[41] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag, München, Jena, **2001**.

[42] C. Kerr, "Companies agree to withdraw artemisinin monotherapy", *The Lancet Infectious. Diseases* **2006**, *6*, 397.

[43] T. Efferth, "Willmar Schwabe Award 2006: antiplasmodial and antitumor activity of artemisinin - from bench to bedside", *Planta Med.* **2007**, *73*, 299-309.

[44] T. Efferth, "Mechanistic perspectives for 1,2,4-trioxanes in anti-cancer therapy", *Drug Resist. Updates* **2005**, *8*, 85-97.

[45] G. Schmid, W. Hofheinz, "Total Synthesis of Qinghaosu", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624-625.

[46] X. X. Xu, J. Zhu, D. Z. Huang, W. S. Zhou, "Total Synthesis of Arteannuin and Deoxyarteannuin", *Tetrahedron* **1986**, *42*, 819-828.

[47] M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jenningswhite, "Stereoselective Total Synthesis of (+)-Artemisinin, the Antimalarial Constituent of Artemisia-Annua L", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 974-979.

[48] T. Ravindranathan, M. A. Kumar, R. B. Menon, S. V. Hiremath, "Stereoselective Synthesis of Artemisinin", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 755-758.

[49] H. J. Liu, W. L. Yeh, S. Y. Chew, "A Total Synthesis of the Antimalarial Natural Product (+)-Qinghaosu", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4435-4438.

[50] J. S. Yadav, R. S. Babu, G. Sabitha, "Total synthesis of (+) artemisinin", *Arkivoc* **2003**, 125-139.

[51] W. S. Zhou, X. X. Xu, "Total Synthesis of the Antimalarial Sesquiterpene Peroxide Qinghaosu and Yingzhaosu-A", *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 211-216.

[52] G. H. Posner, J. N. Cumming, P. Ploypradith, H. O. Chang, "Evidence for Fe(IV)=O in the Molecular Mechanism of Action of the Trioxane Antimalarial Artemisinin", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5885-5886.

[53] A. V. Pandey, B. L. Tekwani, R. L. Singh, V. S. Chauhan, "Artemisinin, an endoperoxide antimalarial, disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite", *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 19383-19388.

[54] S. R. Meshnick, A. Thomas, A. Ranz, C. M. Xu, H. Z. Pan, "Artemisinin (qinghaosu): the role of intracellular hemin in its mechanism of antimalarial action", *Mo.l Biochem. Parasitol.* **1991**, *49*, 181-189.

[55] G. H. Posner, C. H. Oh, "A Regiospecifically O-18 Labeled 1,2,4-Trioxane - a Simple Chemical-Model System to Probe the Mechanism(s) for the Antimalarial Activity of Artemisinin (Qinghaosu)", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8328-8329.

[56] W. Asawamahasakda, I. Ittarat, Y. M. Pu, H. Ziffer, S. R. Meshnick, "Reaction of antimalarial endoperoxides with specific parasite proteins", *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1854-1858.

[57] Y. L. Hong, Y. Z. Yang, S. R. Meshnick, "The interaction of artemisinin with malarial hemozoin", *Mol. Biochem. Parasitol.* **1994**, *63*, 121-128.

[58] A. Robert, O. Dechy-Cabaret, J. Cazelles, B. Meunier, "From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs", *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 167-174.

[59] U. Eckstein-Ludwig, R. J. Webb, I. D. Van Goethem, J. M. East, A. G. Lee, M. Kimura, P. M. O'Neill, P. G. Bray, S. A. Ward, S. Krishna, "Artemisinins target the SERCA of Plasmodium falciparum", *Nature* **2003**, *424*, 957-961.

[60] A. C. Uhlemann, A. Cameron, U. Eckstein-Ludwig, J. Fischbarg, P. Iserovich, F. A. Zuniga, M. East, A. Lee, L. Brady, R. K. Haynes, S. Krishna, "A single amino acid residue can determine the sensitivity of SERCAs to artemisinins", *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2005**, *12*, 628-629.

[61] P. M. O'Neill, S. L. Rawe, K. Borstnik, A. Miller, S. A. Ward, P. G. Bray, J. Davies, C. H. Oh, G. H. Posner, "Enantiomeric 1,2,4-trioxanes display equivalent in vitro antimalarial activity versus Plasmodium falciparum malaria parasites: implications for the molecular mechanism of action of the artemisinins", *Chembiochem* **2005**, *6*, 2048-2054.

[62] K. Borstnik, I. H. Paik, T. A. Shapiro, G. H. Posner, "Antimalarial chemotherapeutic peroxides: artemisinin, yingzhaosu A and related compounds", *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1661-1667.

[63] P. M. O'Neill, A. Miller, S. A. Ward, B. K. Park, F. Scheinmann, A. V. Stachulski, "Application of the TMSOTf-$AgClO_4$ activator system to the synthesis of novel, potent, C-10 phenoxy derivatives of dihydroartemisinin", *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9129-9132.

[64] R. K. Haynes, H. W. Chan, M. K. Cheung, W. L. Lam, M. K. Soo, H. W. Tsang, A. Voerste, I. D. Williams, "C-10 ester and ether derivatives of dihydroartemisinin - 10-α artesunate, preparation of authentic 10-β artesunate, and of other ester and ether derivatives bearing potential aromatic intercalating groups at C-10", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 113-132.

[65] P. M. O'Neill, M. Pugh, A. V. Stachulski, S. A. Ward, J. Davies, B. K. Park, "Optimisation of the allylsilane approach to C-10 deoxo carba analogues of dihydroartemisinin: synthesis and in vitro antimalarial activity of new, metabolically stable C-10 analogues", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3214-3214.

[66] H. O'Dowd, P. Ploypradith, S. J. Xie, T. A. Shapiro, G. H. Posner, "Antimalarial artemisinin analogs. Synthesis via chemoselective C-C bond formation and preliminary biological evaluation", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3625-3636.

[67] Y. M. Pu, H. Ziffer, "Synthesis and Antimalarial Activities of 12-β-Allyldeoxoartemisinin and Its Derivatives", *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 613-616.

[68] R. K. Haynes, B. Fugmann, J. Stetter, K. Rieckmann, H. D. Heilmann, H. W. Chan, M. K. Cheung, W. L. Lam, H. N. Wong, S. L. Croft, L. Vivas, L. Rattray, L. Stewart, W. Peters, B. L. Robinson, M. D. Edstein, B. Kotecka, D. E. Kyle, B. Beckermann, M. Gerisch, M. Radtke, G. Schmuck, W. Steinke, U. Wollborn, K. Schmeer, A. Romer, "Artemisone--a highly active antimalarial drug of the artemisinin class", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 2082-2088; R. K. Haynes, B. Fugmann, J. Stetter, K. Rieckmann, H. D. Heilmann, H. W. Chan, M. K. Cheung, W. L. Lam, H. N. Wong, S. L. Croft, L. Vivas, L. Rattray, L. Stewart, W. Peters, B. L. Robinson, M. D. Edstein, B. Kotecka, D. E. Kyle, B. Beckermann, M. Gerisch, M. Radtke, G. Schmuck, W. Steinke, U. Wollborn, K. Schmeer, A. Romer, "Artemisone--a highly active antimalarial drug of the artemisinin class", *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2041-2047.

[69] G. H. Posner, I. H. Paik, S. Sur, A. J. McRiner, K. Borstnik, S. Xie, T. A. Shapiro, "Orally active, antimalarial, anticancer, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability and efficacy", *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1060-1065.

[70] I. H. Paik, S. Xie, T. A. Shapiro, T. Labonte, A. A. Narducci Sarjeant, A. C. Baege, G. H. Posner, "Second generation, orally active, antimalarial, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability, efficacy, and anticancer activity", *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2731-2734.

[71] G. H. Posner, I. H. Paik, W. Chang, K. Borstnik, S. Sinishtaj, A. S. Rosenthal, T. A. Shapiro, "Malaria-infected mice are cured by a single dose of novel artemisinin derivatives", *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2516-2519.

[72] Y. Q. Tang, Y. X. Dong, J. L. Vennerstrom, "Synthetic peroxides as antimalarials", *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 425-448.

[73] C. W. Jefford, "New Developements in synthetic peroxidic drugs as artemisinin mimics", *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 487-495.

[74] B. Kerr, K. J. Mccullough, "Dispiro-1,2,4-Trioxanes as Precursors of Medium Ring Lactones - Thermolysis of Indan-2-Spiro-3'-(1',2',4'-Trioxane)-6'-Spiro-1"-Cyclo-hexane", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 590-592.

[75] P. H. Dussault, D. R. Davies, "Synthesis of 1,2-dioxanes, 1,2,4-trioxanes, and 1,2,4-trioxepanes via cyclizations of unsaturated hydroperoxyacetals", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 463-466.

[76] Y. Ushigoe, Y. Kano, M. Nojima, "Synthesis of 1,2,4-trioxanes and 1,2,4-trioxepanes by N-halogenosuccinimide-mediated cyclisations of unsaturated hydroperoxyacetals", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 5-10.

[77] P. M. O'Neill, M. Pugh, J. Davies, S. A. Ward, B. K. Park, "Regioselective Mukaiyama hydroperoxysilylation of 2-alkyl- or 2-aryl-prop-2-en-1-ols: application to a new synthesis of 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4569-4571.

[78] P. M. O'Neill, S. Hindley, M. D. Pugh, J. Davies, P. G. Bray, B. K. Park, D. S. Kapu, S. A. Ward, P. A. Stocks, "$Co(thd)_2$: a superior catalyst for aerobic epoxidation and hydroperoxysilylation of unactivated alkenes: application to the synthesis of spiro-1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8135-8138.

[79] P. M. O'Neill, A. Mukhtar, S. A. Ward, J. F. Bickley, J. Davies, M. D. Bachi, P. A. Stocks, "Application of thiol-olefin co-oxygenation methodology to a new synthesis of the 1,2,4-trioxane pharmacophore", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3035-3038.

[80] A. J. Bloodworth, T. Hagen, K. A. Johnson, I. LeNoir, C. Moussy, "Versatility of the cyclo-oxymercuriation route to 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 635-638.

[81] C. W. Jefford, S. Kohmoto, D. Jaggi, G. Timari, J. C. Rossier, M. Rudaz, O. Barbuzzi, D. Gerard, U. Burger, P. Kamalaprija, J. Mareda, G. Bernardinelli, I. Manzanares, C. J. Canfield, S. L. Fleck, B. L. Robinson, W. Peters, "Synthesis, Structure, and Antimalarial Activity of Some Enantiomerically Pure, Cis-Fused Cyclopenteno-1,2,4-Trioxanes", *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 647-662.

[82] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, L. O. Hoinck, J. Lex, R. Brun, "Novel spiroanellated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 595-597.

[83] C. Singh, N. Gupta, S. K. Puri, "Geraniol-derived 1,2,4-trioxanes with potent in-vivo antimalarial activity", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3447-3450.

[84] Q. Zhang, H. X. Jin, Y. K. Wu, "A facile access to bridged 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11627-11634.

[85] Q. Zhang, Y. Wu, "Further explorations on bridged 1,2,4-trioxanes", *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10189-10201.

[86] K. Griesbaum, X. J. Liu, A. Kassiaris, M. Scherer, "Ozonolyses of O-alkylated ketoximes in the presence of carbonyl groups: A facile access to ozonides", *Liebigs Ann.* **1997**, 1381-1390.

[87] J. L. Vennerstrom, S. Arbe-Barnes, R. Brun, S. A. Charman, F. C. Chiu, J. Chollet, Y. Dong, A. Dorn, D. Hunziker, H. Matile, K. McIntosh, M. Padmanilayam, J. Santo Tomas, C. Scheurer, B. Scorneaux, Y. Tang, H. Urwyler, S. Wittlin, W. N. Charman, "Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate", *Nature* **2004**, *430*, 900-904.

[88] G. L. Ellis, R. Amewu, S. Sabbani, P. A. Stocks, A. Shone, D. Stanford, P. Gibbons, J. Davies, L. Vivas, S. Charnaud, E. Bongard, C. Hall, K. Rimmer, S. Lozanom, M. Jesus, D. Gargallo, S. A. Ward, P. M. O'Neill, "Two-step synthesis of achiral dispiro-

1,2,4,5-tetraoxanes with outstanding antimalarial activity, low toxicity, and high-stability profiles", *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2170-2177.

[89] O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, C. Loup, A. Robert, H. Gornitzka, A. Bonhoure, H. Vial, J. F. Magnaval, J. P. Seguela, B. Meunier, "Synthesis and antimalarial activity of trioxaquine derivatives", *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1625-1636.

[90] O. Dechy-Cabaret, F. Benoit-Vical, A. Robert, B. Meunier, "Preparation and antimalarial activities of "trioxaquines", new modular molecules with a trioxane skeleton linked to a 4-aminoquinoline", *Chembiochem* **2000**, *1*, 281-283.

[91] F. Benoit-Vical, J. Lelievre, A. Berry, C. Deymier, O. Dechy-Cabaret, J. Cazelles, C. Loup, A. Robert, J. F. Magnaval, B. Meunier, "Trioxaquines are new antimalarial agents active on all erythrocytic forms, including gametocytes", *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1463-1472.

[92] C. Singh, H. Malik, S. K. Puri, "Synthesis and antimalarial activity of a new series of trioxaquines", *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1177-1182.

[93] Y. Dong, P. Teesdale-Spittle, J. O. Hoberg, "Regioselective palladium-catalyzed allylic alkylations", *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 353-355.

[94] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, "The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement", *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

[95] D. Q. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, "Selective Asymmetric Dihydroxylation of Dienes", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570-7571.

[96] A. Krief, A. Froidbise, "Hemisynthesis of methyl pyrethroates from γ-alkoxy-alkylidene malonates and isopropylidenediphenylsulfurane and isopropylidene-triphenylphosphorane", *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7637-7658.

[97] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6., überarbeitete Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.

[98] H. G. Raubenheimer, D. Seebach, "Convenient Insitu Generation of an Active Titanium(III)-Reagent for Stereoselective Pinacolization of Aromatic-Aldehydes", *Chimia* **1986**, *40*, 12-13.

[99] A. Clerici, L. Clerici, O. Porta, "A highly dl-stereoselective pinacolization of aromatic aldehydes mediated by titanium trichloride in dichloromethane", *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3035-3038.

[100] C. Grugel, W. P. Neumann, J. Sauer, P. Seifert, "Highly Stereoselective C-C Coupling of Aldehydes Forming Glycols Via a Stannylenoid Reaction", *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2847-2850.

[101] Y. Handa, J. Inanaga, "A Highly Stereoselective Pinacolization of Aromatic and α,β-Unsaturated Aldehydes Mediated by Titanium(III)-Magnesium(II) Complex", *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5717-5718.

[102] P. H. Dussault, J. A. Schultz, "Diastereoselective addition of singlet oxygen to highly functionalized Z-allylic alcohols: Effect of neighboring functional groups", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8419-8422.

[103] A. G. Griesbeck, T. T. El-Idreesy, M. Fiege, R. Brun, "Synthesis of antimalarial 1,2,4-trioxanes via photooxygenation of a chiral allylic alcohol", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4193-4195.

[104] H. X. Jin, H. H. Liu, Q. Zhang, Y. K. Wu, "On the susceptibility of organic peroxy bonds to hydride reduction", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4240-4247.

[105] C. Singh, P. Tiwari, "A one-pot conversion of artemisinin to its ether derivatives", *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7235-7237.

[106] A. J. Lin, D. L. Klayman, W. K. Milhous, "Antimalarial Activity of New Water-Soluble Dihydroartemisinin Derivatives", *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2147-2150.

[107] A. Brossi, B. Venugopalan, L. D. Gerpe, H. J. C. Yeh, J. L. Flippenanderson, P. Buchs, X. D. Luo, W. Milhous, W. Peters, "Arteether, a New Antimalarial Drug - Synthesis and Antimalarial Properties", *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 645-650.

[108] P. M. O'Neill, F. Scheinmann, A. V. Stachulski, J. L. Maggs, B. K. Park, "Efficient preparations of the β-glucuronides of dihydroartemisinin and structural confirmation of the human glucuronide metabolite", *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1467-1470.

[109] R. R. Schmidt, M. Hoffmann, "Glycosylimidates 5, C-Glycosides from O-Glycosyl Trichloroacetimidates", *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 409-412.

[110] A. R. Butler, L. Conforti, P. Hulme, L. M. Renton, T. J. Rutherford, "NMR and conformational studies of the antimalarial drug arteether", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2089-2092.

[111] L.-K. Sy, G. D. Brown, "Synthesis of 6,7-dehydroartemisinic acid", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2421-2429.

[112] A. Bartoschek, Universität zu Köln, **2006**.

[113] W. Adam, S. G. Bosio, H. G. Degen, O. Krebs, D. Stalke, D. Schumacher, "A comparative study on the diastereofacial control in the [4+2] cycloaddition of sorbates and the ene reaction of tiglates with singlet oxygen and PTAD by a variety of chiral auxiliaries", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3944-3953.

[114] D. A. Evans, E. M. Carreira, "Control of Remote Enoate Geometry in the Bryostatins with a Tethered Horner-Wadsworth-Emmons Reagent", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4703-4706.

[115] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, "Directed Reduction of β-Hydroxy Ketones Employing Tetramethylammonium Triacetoxyborohydride", *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.

[116] K. M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, "1,3-Syn Diastereoselective Reduction of β-Hydroxyketones Utilizing Alkoxydialkylboranes", *Tetrahedron Let.* **1987**, *28*, 155-158.

[117] I. H. Paik, S. J. Xie, T. A. Shapiro, T. Labonte, A. A. N. Sarjeant, A. C. Baege, G. H. Posner, "Second generation, orally active, antimalarial, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability, efficacy, and anticancer activity", *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2731-2734.

[118] A. Juzeniene, Q. Peng, J. Moana, "Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis", *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 1234-1245.

[119] T. T. El-Idreesy, Köln, **2005**.

[120] W. Adam, C. R. Saha-Moller, K. S. Schmid, "Preparation of optically active allylic hydroperoxy alcohols and 1,3-diols by enzyme-catalyzed kinetic resolution and photooxygenation of chiral homoallylic alcohols", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1431-1433.

[121] C. Singh, S. Pandey, G. Saxena, N. Srivastava, M. Sharma, "Synthesis of 1,2,4-trioxepanes and 1,2,4-trioxocanes via photooxygenation of homoallylic alcohols", *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9057-9061.

[122] W. Adam, C. R. Saha-Moller, K. S. Schmid, "Synthesis of 4,6-dideoxyfuranoses through the regioselective and diastereoselective oxyfunctionalization of a dimethylphenylsilyl-substituted chiral homoallylic alcohol", *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7365-7371.

[123] J. N. Lisgarten, B.S. Potter, C. Bantuzeko, R. A. Palmer, "Structure, absolute configuration and conformation of the antimalarial compound, Artemisinin", *J. Chem. Cryst.* **1998**, *28*, 539-543.

[124] J. A. M. van den Goorbergh, L. E. Y. Nonneman, A. van der Gen, "Reduction of unsaturated -oxo esters: synthesis of unsaturated -hydroxy esters and of unsaturated 1,3-diols", *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 277-281.

[125] J. A. Murphy, C. W. Patterson, "Regioselectivity of Radical-Induced Bond Cleavages in Epoxides", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 405-410.

[126] I. M. Goldman, "Activation of Manganese Dioxide by Azeotropic Removal of Water", *J. Org. Chem* **1968**, *34*, 1979-1981.

[127] A. Srikrishna, G. Satyanarayana, M. R. Prasad, "Synthetic approaches to sporochnols A-C", *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1687-1698.

[128] K. Tsujimoto, Y. Kamiyama, Y. Furukawa, M. Ohashi, "The Reactivity of Radical-Anions Generated by Electron-Transfer Reaction of Allyl Acetates", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 351-352.

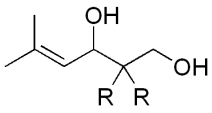
[129] M. Bortolussi, J. Seydenpenne, "Reformatsky Reaction Using Zn/Ag Couple", *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2355-2361.

[130] A. D. Becke, "Density-Functional Thermochemistry 3, The Role of Exact Exchange", *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

[131] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density", *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.

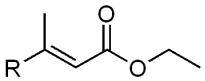
[132] K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, "Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical-Shift Calculations", *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251-8260.

Übersicht



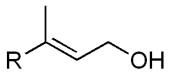
R =

8a H
8b Me



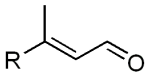
R =

13a Ph
13b 4-MeOPh
13c β-Naphthyl



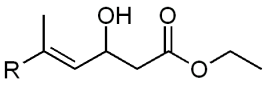
R =

14a Ph
14b 4-MeOPh
14c β-Naphthyl



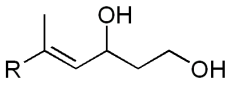
R =

15a Ph
15b 4-MeOPh
15c β-Naphthyl



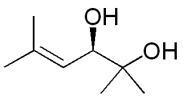
R =

16a Ph
16b 4-MeOPh
16c β-Naphthyl

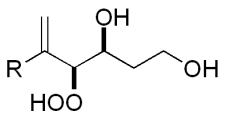


R =

17a Ph
17b 4-MeOPh
17c β-Naphthyl

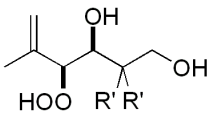


19



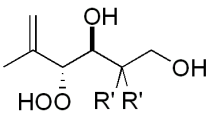
R=

22 Ph
23 4-MeOPh
24 β-Naphthyl



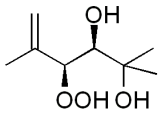
R =

20a H
21a Me

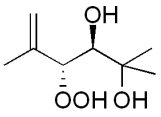


R =

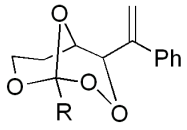
20b H
21b Me



25a

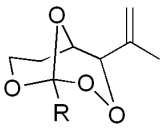


25b



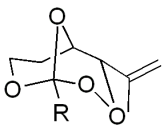
R =

37 Me
38 Et
39 Ph



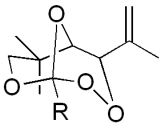
R =

27a Me
28a Et
29 *n*Pr
30a Ph



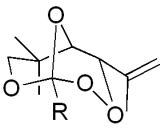
R =

27b Me
28b Et
30b Ph



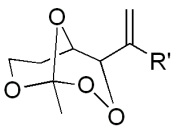
R =

31a H
32a Me
33a Et
34a *n*Pr
35a $(CH_2)_2CH_2Br$
36a OEt



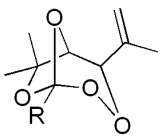
R =

31b H
32b Me
33b Et
34b *n*Pr
35b $(CH_2)_2CH_2Br$
36b OEt



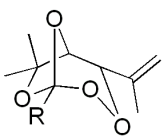
R =

40 4-MeOPh
41 β-Naphthyl



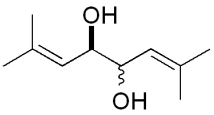
R =

42a Me
43 Et
44a *n*Pr

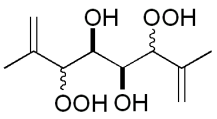


R =

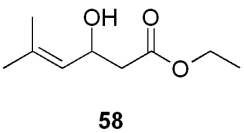
42b Me
44b *n*Pr



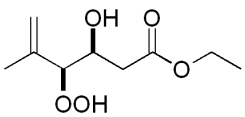
47



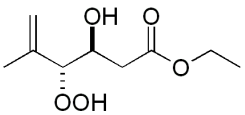
48



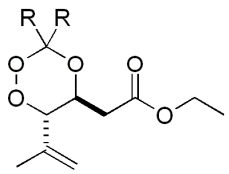
58



59a

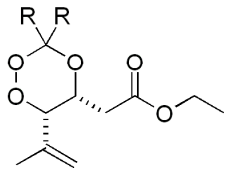


59b



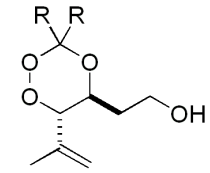
R =

60a Me
61a $(CH_2)_6$
62a Adamantyl



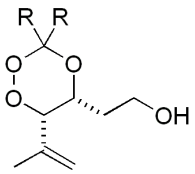
R =

60b Me
61b $(CH_2)_6$
62b Adamantyl



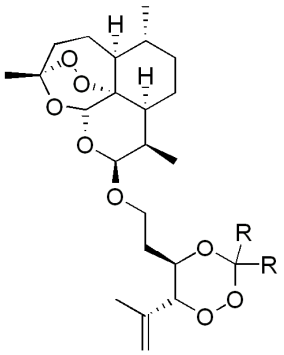
R =

63a Me
64a $(CH_2)_6$
65a Adamantyl



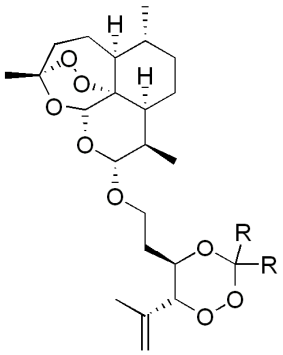
R =

63b Me
65b Adamantyl



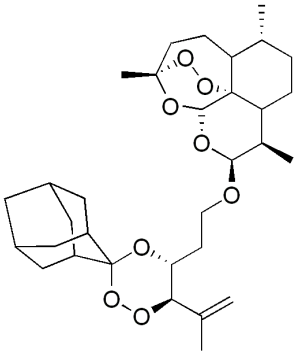
R =

β-67a/b Me
β-68a/b $(CH_2)_6$

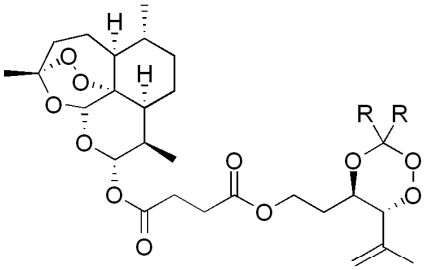


R =

α-67a/b Me
α-68a/b $(CH_2)_6$

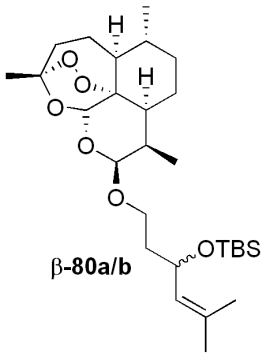


β-69

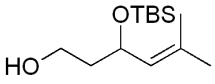


R =

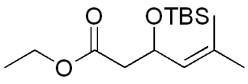
α-71 Me
α-73 Adamantyl



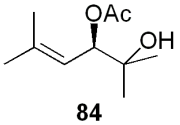
β-80a/b



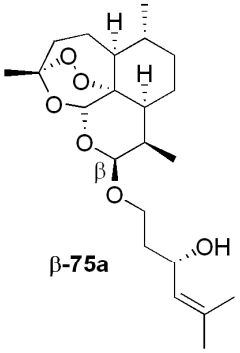
79



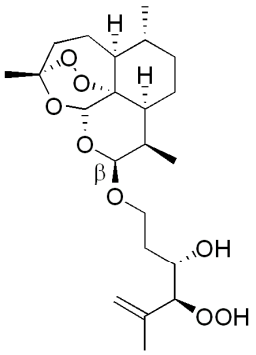
78



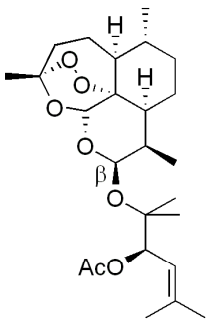
84



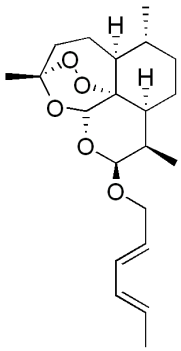
β-75a



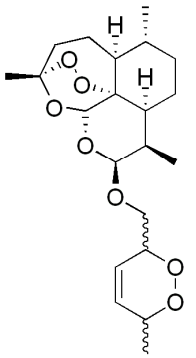
β-74a



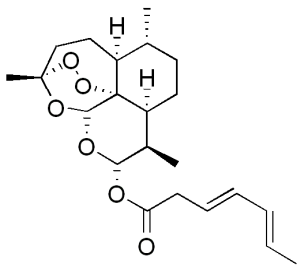
β-85



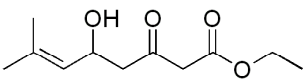
91



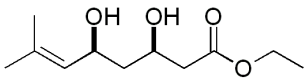
88a/b



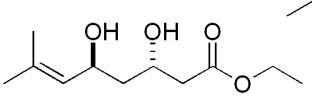
94



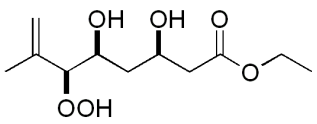
100



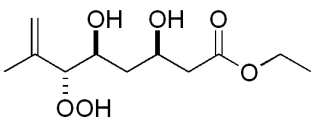
***syn*-103**



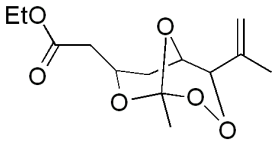
***anti*-103**



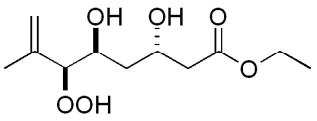
98a



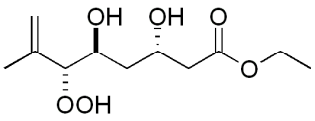
98b



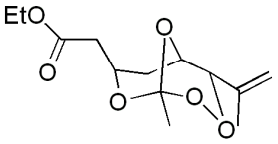
104a



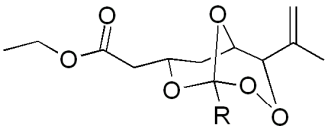
99a



99b

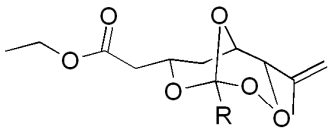


104b



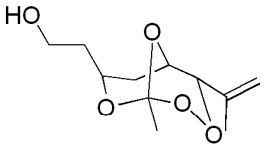
R =

105a Me
106 Et
107a *n*Pr

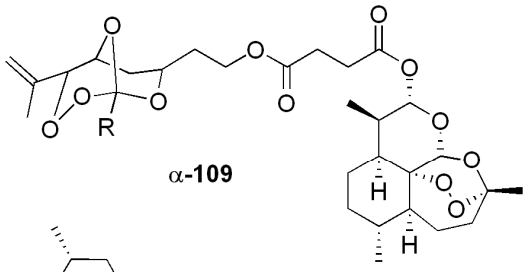


R =

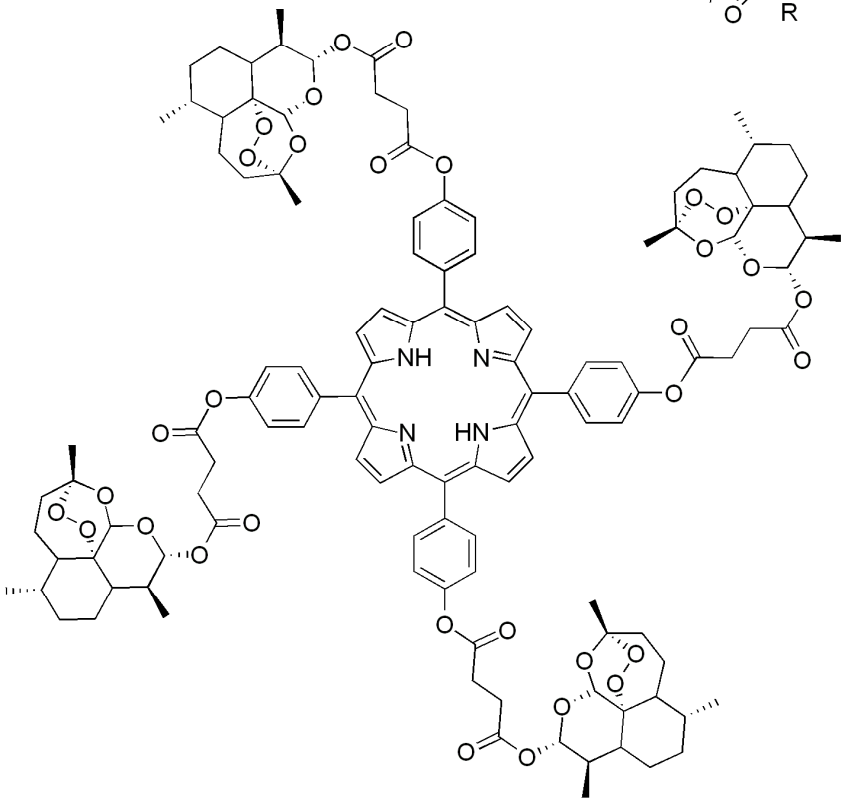
105b Me



108b



α-**109**



α-**112**

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Axel G. Griesbeck betreut worden.

……

Angela Raabe

19. August 2008

Bereits erfolgte Teilpublikationen dieser Arbeit:

"Bicyclische Peroxide und Perorthoester mit 1,2,4-Trioxanstruktur" Axel G. Griesbeck, Dirk Blunk, Tamer El-Idreesy, Angela Raabe, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9040-9043; "Bicyclic Peroxides and Perorthoesters with 1,2,4-Trioxane Structure" Axel G. Griesbeck, Dirk Blunk, Tamer El-Idreesy, Angela Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8883-8886.

"Peroxide Dyads from Natural Artemisinin and Hydroxyalkylated 1,2,4-Trioxanes" Axel G. Griesbeck, Jörg Neudörfl, Angela Raabe, *J. Am. Chem. Soc*., eingereicht.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Anschrift:	Angela Elisabeth Raabe, geb. Brodwolf
	Martin-Luther-Str. 14
	42781 Haan
Geburtsdatum/-ort:	17.12.1980 – Starnberg, Bayern
Familienstand:	verheiratet

Schulbildung:

1987-1991	Everword-Grundschule, Warendorf- Freckenhorst, NRW
1991-1995	Gymnasium Laurentianum, Warendorf, NRW
1995-1998	Max-Planck-Schule, Gymnasium, Groß-Umstadt, Hessen
1998-2000	Alfred-Delp-Schule, Oberstufengymnasium, Dieburg, Hessen
Juni 2000	Abschluss: Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulausbildung:

Okt. 2000	Beginn des Studiums der Chemie an der Philipps-Universität Marburg
Okt. 2002	Diplom-Chemiker-Vorprüfung
Sep. 2003- März 2004	Auslandssemester an der Universität von Birmingham, England Organisch-Präparative Arbeit: Silanes as Reducing Agents (Arbeitskreis Dr. J. S. Snaith) im Rahmen des Organischen-Fortgeschrittenen-Praktikums
Dez. 2004	mündliche Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
Jan. 2005- Juli 2005	Diplomarbeit am Institut für Physikalische Chemie, Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von Prof. Dr. N. Hampp mit dem Thema: „Untersuchung von Wirkstoffen und Linkersystemen für die photochemisch induzierte Wirkstofffreisetzung“
Okt. 2005- Okt. 2008	Dissertation am Institut für Organische Chemie, Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. A. G. Griesbeck
Juni 2008	Kurt-Alder-Preis des Departments Chemie, Universität zu Köln
Aug. 2008	„Roche-Continents“-Workshop, Salzburg

Köln, den 19. August 2008